

*Maria Alexandre Bettencourt Pires*

**VASCULARIZAÇÃO DO ÚTERO**  
**- Estudo morfológico e experimental -**

*Lisboa, 2008*





*As Três Idades da Mulher*, Gustav KLIMT, 1905

*Dissertação de Doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, correspondente a trabalho realizado no Departamento de Anatomia, sob orientação do Exmo. Senhor Professor Doutor José António Rebocho Esperança Pina para candidatura ao grau de Doutor em Medicina, no ramo de Morfologia Normal (D.L.nº74/2006)*





*À memória da minha médica,  
Dra. Ilídia Ribeiro,  
Obstetra e Ginecologista (1911-2001)*



*Ao Exmo. Senhor Professor  
Doutor José António Rebocho Esperança Pina*



*A minha Mãe,  
Maria Laura*



*ή Φύσις μηθέν μήτε άτελής ποιεί μήτε μάτην<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> "A natureza nada faz sem propósito nem desnecessariamente"  
ARISTÓTELES *Política*, Livro 1; 1256: 20





## Índice

<b><u>Nota prévia</u></b>	<b>1</b>
Âmbito e objectivos do trabalho; Agradecimentos	
<b><i>I – <u>O útero na História e na Prática clínica</u></i></b>	<b>11</b>
1. <u>Esboço histórico dos estudos do útero</u>	13
1.1. Evolução histórica dos estudos do útero	13
1.1.1- Na Antiguidade Clássica	
1.1.2- Na Idade Média	
1.1.3- No Renascimento	
1.2. Estudos do útero em Portugal	27
1.3- Evolução das técnicas de cirurgia ginecológica	35
2. <u>Aplicabilidade clínico-cirúrgica dos estudos do útero</u>	37
2.1. Fibroleiomiomas uterinos	
2.2. Diagnóstico e terapêutica	
2.3. Embolização arterial uterina	
<b><i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i></b>	<b>55</b>
<b><i>II – <u>Angiomorfologia uterina</u></i></b>	<b>59</b>
1. <u>Materiais e técnicas de estudo</u>	61
2. <u>Estratificação vascular do útero</u>	69
2.1. Túnica serosa	71
2.1.1- Lâmina visceral	
2.1.2- Lâmina parietal	
2.1.3- Origem, trajecto e relações da artéria uterina	
2.2. Túnica muscular	87
2.2.1- Túnica muscular do corpo uterino	
2.2.2- Túnica muscular do colo	
2.2.3- Vasos do miométrio	
2.3. Túnica mucosa	113
2.3.1- Estrutura anatómica	
2.3.2- Vasos do endométrio	
2.3.3- Variação fisiológica da vascularização endometrial	
<b><i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i></b>	<b>161</b>
<b><i>III – <u>Estudo experimental</u></i></b>	<b>175</b>
1. <u>Material e técnicas de estudo</u>	177
1.1- Escolha do animal de experiência	177
1.2- Aplicação das técnicas de estudo	191
2. <u>Resultados</u>	197
2.1- Vascularização do útero de rato <i>Wistar</i>	197
2.2- Estudo experimental	207
2.1.1- Estudo macroscópico	
2.1.2- Estudo microscópico	
2.1.3- Administração experimental de compostos hormonais	
3. <u>Síntese e crítica dos resultados</u>	243
<b><i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i></b>	<b>265</b>
<b><u>Considerações finais</u></b>	<b>271</b>
<b><u>Anexos</u></b>	<b>275</b>
Resumos	
Iconografia	

**N.B.** A paginação dos diversos sub-capítulos e organização temática do discurso será referida de modo pormenorizado no verso de cada página de separação dos três capítulos principais.



*As Três Mães*, baixo-relevo,  
paleolítico, Dordogne

# NOTA PRÉVIA

## **1- ÂMBITO DOS TRABALHOS:**

Os investigadores e técnicos do Laboratório de Anatomia e Cirurgia Experimental do Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa dedicam-se, desde há várias dezenas de anos, à investigação e aperfeiçoamento das técnicas de estudo da vascularização e microvascularização dos órgãos.

Foi com agrado e entusiasmo que encetei, em 2002, o estudo da *VASCULARIZAÇÃO DO ÚTERO* como tema de investigação para Doutoramento, pois desde logo me apercebi de que esse trabalho iria constituir uma série de desafios, entre os quais, o facto de se tratar de um dos órgãos mais frequentemente submetidos a manipulação clínico-cirúrgica, desde os primórdios da humanidade<sup>1</sup>.

O **primeiro grande desafio** colocado pelos estudos do útero consiste, precisamente, na ancestralidade e na universal curiosidade científica que suscita<sup>2</sup>: os EGÍPCIOS tinham já noções de contracepção; ESCULÁPIO terá nascido por Cesariana; e datam de cc.120 a.C., as primeiras descrições coerentes da técnica de histerectomia, por SORANO de Éfeso. No século XVI, em Portugal, RODRIGO DE CASTRO, considerado o «*Pai da Ginecologia Portuguesa*» e o Humanista *AMATUS LUSITANUS* oferecem-nos as primeiras descrições científicas do útero, de autoria portuguesa.

---

<sup>1</sup> Na actualidade, em Portugal, para além do número de histerectomias, calculava-se em 2005, que 34,7% dos partos tivessem ocorrido por histerotomia (*vulgo* operação Cesariana).

<sup>2</sup> Em demonstração desse facto, encontram-se diversas representações primitivas de figuras femininas, convencionalmente denominadas de *Vénus* e geralmente vocacionadas à representação de Deusas da fertilidade, que fomos utilizando ao longo do presente trabalho, como separadores de capítulos.

A mais conhecida dessas representações, datada por medições de C<sup>14</sup>, parece ser a *Vénus de Willendorf*, esculpida em calcário e datada entre 32 000 e 28 000 a.C. Muitas outras representações femininas do paleolítico e do neolítico têm vindo a ser descobertas, desde 1908, demonstrando o ancestral interesse pelo culto da feminilidade e da fertilidade.

Uma pequena proposta de selecção dessas imagens foi aqui sendo inserida ao longo do texto, ilustrando as folhas de separação e de sumário de cada um dos capítulos, sem qualquer critério cronológico.

A primeira representação gráfica, cientificamente coerente, da vascularização uterina, datada de cerca de 1508, é atribuída a LEONARDO da Vinci<sup>3</sup>. A mais actual representação da vascularização arterial uterina<sup>4</sup> é da autoria do penúltimo Presidente da IFFA, Prof. Doutor J. A. ESPERANÇA PINA, a quem agradeço o honroso empréstimo, para incluir no capítulo de Anatomia Comparada do presente trabalho.

O **segundo desafio** colocado pelo estudo da Anatomia do útero é certamente o da obtenção de espécimes humanos, por via ética e cientificamente aceitáveis. Cerca de metade dos indivíduos nascem sem útero e, dos restantes, sabemos, por dados oficiais datados de 1993, que cerca de 60% das mulheres com mais de 50 anos terão já sido hysterectomizadas e/ou manipuladas cirurgicamente<sup>5</sup>.

Procurando um animal de experiência compatível para estudo comparativo e experimental, deparámo-nos com outra dificuldade, visto que todos os mamíferos (à excepção de alguns primatas) têm um útero bicórneo do qual, logo acima da região cervical, se destacam dois longos prolongamentos tubulares, os cornos uterinos<sup>6</sup>, dirigidos ao ovário e prolongados pelas tubas uterinas (trompas de Falópio), finas, tortuosas e enroscadas na região do pólo inferior do ovário.

A fêmea de rato Wistar foi o animal escolhido. Trata-se de um animal de fácil obtenção, com um ciclo de vida curto e mensurável, e um útero *poliétrico*, o que significa que modifica as fases do ciclo hormonal consoante a proximidade ou afastamento entre fêmeas e machos.

---

<sup>3</sup> (Fig. 12), CIANCHI M., 1998

<sup>4</sup> In ESPERANÇA PINA, JA – ANATOMIA HUMANA DO CORAÇÃO E DOS VASOS – Lisboa LIDEL, 2007. (N.B.- A J.A. Esperança Pina foi atribuído, o 1º Prémio do Golden Slide in Reproduction, no III Congresso Mundial de Reprodução Humana, realizado em Berlim, em 1981, com a comunicação intitulada "Vascularização do ovário e da tuba uterina humana/Microvascularization of the Human Ovary and Uterine Tube", publicado por SEMM K, METTLER L. Human Reproduction – Excerpta Medica, International Congress Series 551, 1981)

<sup>5</sup> CARLSON, 1993

<sup>6</sup> O termo “cornos uterinos” terá sido primeiramente introduzido na terminologia médica por GALENO, tal como referido por A. Von Haller (tradução francesa de 1774)

O projecto de investigação experimental adaptou-se plenamente às diversas **técnicas de estudo** correntemente utilizadas no Laboratório de Anatomia Experimental da Faculdade Ciências Médicas:

Por *injecção vascular* de substâncias coradas e *dissecção*, observámos o útero de diversos animais domésticos;

A técnica da *diafanização*, ou *transparentização (clearing)*, permite a observação por transparência, do órgão na sua integridade e tem sido de extrema utilidade para o estabelecimento dos padrões macrovasculares;

A Técnica de *injecção-corrosão-fluorescência*, tem interesse indubitável para a demonstração e classificação dos pedículos vasculares e respectivas anastomoses no estudo das peças humanas.

A técnica de *injecção vascular com metilmetacrilatos*, comercialmente conhecidos como *Mercocox®*, corrosão (Fig.10) e metalização das peças, para observação em *microscopia electrónica de varrimento*, permite coligir um precioso manancial informativo acerca dos padrões da microvascularização uterina.

Para validação do trabalho experimental, o primeiro passo consistiu no **ESTUDO COMPARATIVO** entre o padrão de distribuição vascular do útero do animal de experiência e do útero humano.

A observação de peças humanas diafanizadas permite-nos detectar os dois pedículos arteriais pares, responsáveis pela vascularização da parede uterina:

- 1) ARTÉRIA UTERINA, ramo da artéria ilíaca interna;
- 2) ARTÉRIA OVÁRICA, ramo directo da aorta abdominal, que se anastomosa com a artéria uterina, após fornecer ramos ao ovário e à tuba uterina.

Prosseguimos com a pesquisa, no animal de experiência, do *padrão de estratificação vascular* que conhecemos do útero humano, verificando a existência de:

- 1) TÚNICA SEROSA (Peritoneu) que envolve e encaminha os pedículos vasculares;

2) TÚNICA MUSCULAR (*MIOMÉTRIO*) com três camadas, onde os vasos assumem uma direcção transversal à parede uterina;

3) TÚNICA MUCOSA (*ENDOMÉTRIO*), com dois estratos: a *camada basal*, fina, em relação com os fundos das glândulas; e a *camada funcional*, onde encontramos o manancial descritivo da microvascularização do útero.

Com maiores ampliações por microscopia electrónica de varrimento, analisámos sequencialmente cada uma das túnica do órgão.

Uma vez definido o padrão angio-arquitectural genérico do órgão, tanto no caso humano, como no do animal de experiência, o segundo passo do trabalho experimental corresponde à **análise criteriosa das variações fisiológicas da angiomorfologia uterina**, ao longo da vida, nas diversas faixas etárias, desde a infância ao envelhecimento, incluindo as variações cíclicas da idade fértil, na gravidez e consoante a paridade.

Completa-se esse trabalho com a avaliação das alterações sofridas pelo tecido vascular uterino, perante administração exógena de compostos hormonais de uso corrente em Ginecologia.



## **2- OBJECTIVOS:**

Por entre a vasta colecção bibliográfica, persistentemente renovada, desde o início dos presentes trabalhos em 2002, não encontramos, até à data, um estudo globalmente abrangente da morfologia vascular uterina, nem qualquer trabalho actualizado, relacionando os diversos aspectos da angiormorfologia com os conceitos modernos de fisiologia ginecológica que praticamente dominam a vasta literatura mundial actualmente dedicada a estes assuntos.

Será precisamente esse o **principal objectivo** destes estudos: estabelecer uma correlação anatomofisiológica e anatomoclínica na descrição da angiormorfologia uterina, actualizando as descrições clássicas dos vasos com dados de observação micro-angiológica originais, segundo as técnicas de estudo angiormorfológico correntemente empregues no Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas, e correlacionando essas observações com os mais recentes dados publicados, no âmbito da imuno-histoquímica e da moderna bioquímica endocrinológica.

Fundamentamos o nosso projecto no delineamento de alguns parâmetros orientadores, correspondentes aos **objectivos particulares ou específicos**:

1. Traçar os parâmetros descritivos do padrão genérico da vascularização uterina, actualizando a nomenclatura descritiva perante a moderna *Nomina Anatomica* mundialmente debatida e aprovada, em reuniões internacionais entre 1990 e 1998, como o XIV Congresso Internacional da Federação Internacional das Associações de Anatomistas, em 1994, sob a presidência do Prof. Doutor J. A. Esperança Pina<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> *Terminologia Anatomica, International Anatomical Terminology*, Thieme Verlag, 2001 ["Tendo sido adoptada pela *International Federation of Associations of Anatomists*, esta lista sobrepõe-se (substitui e invalida) a todas as listas precedentes"]

*N.B.* – Em 1994, durante o XIV *Federative International Congress of Anatomy*, realizado em Lisboa sob a Presidência de J. A. ESPERANÇA PINA, foi apresentado o primeiro Relatório do Comité de Revisão da Terminologia Anatómica.

2. Uma vez estabelecido um padrão descritivo básico, comparar o caso humano com o do animal de experiência, por observação meticulosa do maior número de casos possível, realizando estudo comparativo que nos permita extrapolar dados de experimentação animal para o caso humano;

3. Estabelecer uma correlação anatomofisiológica, por análise do comportamento da vascularização uterina, ao longo da vida, desde o nascimento até ao envelhecimento, e perante as influências hormonais a que se encontra exposta.

Como **normas básicas**, conducentes à simplificação dos resultados, adoptámos as seguintes:

- Todo o trabalho de investigação se fundamenta em conceitos da Anatomia descritiva clássica, complementados por técnicas de estudo mais actuais, que nos permitam observações originais.

- Trata-se de um estudo essencialmente descritivo, resultante da colecção de aturadas observações pontuais, não nos parecendo obrigatória a inclusão de elementos quantitativos para a análise dos resultados<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Tratando-se este propósito do mais difícil dos desafios, trazidos pelo projecto de estudo da vascularização do útero, uma vez que implica alguma qualidade e rigor descritivo, fundamento esse projecto nas leituras de escritos fundamentais do nosso Mestre, J. A. ESPERANÇA PINA, quando nomeadamente afirmava, em 1972: *" ... Na realidade, mostra a estatística que, duma maneira geral, o rigor determinado pelo número de amostras analisadas, ultrapassado um limiar inferior (que depende do tipo de material estudado) tende assintoticamente para um nível limite... »* J.A. ESPERANÇA PINA *Circulação Venosa Cardíaca – Estudo anátomo-experimental*. Lisboa, 1972

### **3- AGRADECIMENTOS:**

*Aos meus queridos Pais, Hugo Alexandre Pires e Maria Laura Bettencourt Pires, serei sempre grata pelo esmero do investimento que depositaram na educação dos seus filhos, muitas vezes à custa de sacrifícios pessoais. Aos meus irmãos, Luís Alexandre Bettencourt Pires e Filipa Morais Alçada agradeço o permanente interesse pelos meus trabalhos e a dádiva de incentivo que constituiu o nascimento de um sobrinho, na fase de redacção.*

*Ao Frederico Bettencourt Pires, a quem dedico os meus esforços de dignidade e honestidade académica, agradeço a irradiante alegria de vida e o contagioso optimismo e confiança, com que tem "abrilhantado" os dois últimos anos da minha vida.*

*Ao Prof. José António Rebocho Esperança Pina agradeço a confiança depositada nos meus esforços académicos e o cuidado com que se debruçou na orientação da presente tese. Todos os seus conselhos foram imprescindíveis aos avanços dos meus trabalhos. Todos os seus comentários se foram vindo a demonstrar acertados e, mesmo a mais "dolorosa" das críticas, terá sido fundamental para a redacção do texto final da tese.*

*Todas as suas lições, desde as primeiras a que assisti ainda adolescente, até à «Última», foram gravadas de modo indelével na memória, constituindo não só lições de como aprender a aprender, como também de como aprender a ensinar.*

*Acresce, à hora de finalizar o presente texto, para impressão, mais um comovido agradecimento, pelo extremo zelo com que se dedicou à revisão de todo o texto, enriquecendo-o com um comentário crítico de tão elevado nível, que presumo poder afirmar, com elevada consideração, ter tido a honra de contar com o melhor dos orientadores. Agradeço-lhe a amizade e os ensinamentos que sempre me tem oferecido.*

*Ao Prof. João Erse de Goyri O'Neill agradeço a permanente generosidade académica com que me acolheu e foi acompanhando no Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas. Agradeço-lhe os bons conselhos e o cuidado com que foi guiando os meus passos académicos, desde a primeira hora. Agradeço-lhe igualmente a amizade que me dedica.*

*Ao Prof. Diogo de Freitas Branco Pais, bom amigo, agradeço a posição de «frère-aîné» com que tem acompanhado os meus passos académicos. Sou-lhe devedora de muitos bons conselhos e da partilha de bons momentos de saudável convívio.*

*Ao Prof. Carlos Eduardo Godinho que, ao longo dos anos, aprendi a contar como um importante amigo, desde a primeira hora de aluna de Anatomia, agradeço a permanência da amizade e o interesse e sensibilidade com que sempre vai respondendo às minhas dúvidas. Agradeço-lhe, do fundo do coração, o privilégio de poder contar com as suas permanentes provas de amizade desinteressada e sincera.*

*Ao Prof. Francisco Freire de Andrade, e à Dra. Maria da Assunção O' Neill, agradeço o companheirismo com que têm tolerado a desarrumação inerente à minha presença no gabinete de trabalho que partilhamos. A ambos agradeço as constantes provas de sincera amizade e os bons conselhos que me vão prestando. Ao Prof. Francisco Freire de Andrade, serei ainda, sempre devedora de reconhecimento pela enriquecedora experiência que constituiu o curto estágio de reciclagem de conhecimentos que me ofereceu no início das minhas actividades de docência de aulas práticas no Departamento de Anatomia, constituindo uma extraordinária experiência pedagógica.*

*A todos os colegas, Assistentes e Monitores do Departamento, ficarei sempre grata pela riqueza que constitui o saudável convívio de que gozamos e que muito contribui para os avanços e concretização dos trabalhos científicos. Destaco, com uma nota de orgulho, os ex-alunos já licenciados, Drs. Rafael Roque; Vasco Ribeiro; tenente-médico Jorge Labandeiro pelo “luxo” que constitui poder considerá-los como amigos e colegas, e o Dr. Tiago Bilhim, pelo apoio incondicional e desinteressado, e pela dedicação com que tem “aligeirado” o peso das minhas actividades académicas mais recentes. Agradeço a amizade.*

*Sinto igualmente grande orgulho em ter podido contar, como auxiliares na preparação do trabalho experimental, alguns ex-alunos, ainda discentes de Medicina, como Sara Câmara; Pedro Pereira; Liliana Antunes; Joana Carneiro; Elga Pereira e Joana Valente. A todos agradeço, comovida, a jovialidade, entusiasmo e permanente disponibilidade com que colaboraram nos meus trabalhos de investigação.*

*A intensidade de sentimentos de amizade e profunda admiração que me ligam à Prof. Maria Julieta Esperança Pina, dificultam a redacção do justo agradecimento que lhe é devido. Nunca me falhou, em cada um dos momentos mais difíceis da minha vida, incluindo este. À mestre, conselheira e Amiga, agradeço a constante e generosa presença ao lado dos meus mais difíceis passos.*

*Relativamente à Prof. Madalena Esperança Pina, sinto dificuldade em separar a amizade de longa data e o companheirismo profissional, pelo que lhe agradeço a genuinidade da amizade e o extremoso cuidado com que releu e foi contribuindo para aperfeiçoar o capítulo de Introdução histórica.*

*Considero-me, de facto, uma pessoa de sorte, especialmente enriquecida, pelo extraordinário contributo de todos os amigos com que tenho contado ao longo da vida, e ainda por todos aqueles, de mais recente aquisição, que tão bem contribuíram para a consolidação dos presentes trabalhos:*

*À Prof. Amélia Ricon-Ferraz, que tão generosamente se debruçou na leitura da Resenha Histórica sobre os estudos do útero, enriquecendo-a com os seus pertinentes comentários, agradeço a reconfortante recepção no Museu de História da Medicina “Maximiano de Lemos”, na Universidade do Porto e as palavras de estímulo que contribuíram para o prosseguimento da redacção dos presentes trabalhos;*

*I am equally thankful to Prof. James Spies, Head of the Department of Radiology, Georgetown University, for the warm reception in his Department, and the honour of letting me observe his work in the field of Interventional Radiology and Uterine Artery Embolisation, in particular. The interesting conversation we had in Georgetown Hospital, in 2005, strongly improved my interest in pursuing research on uterine angiomorphology, and I thank him for this positive influence on my work.*

*Igualmente agradeço ao Prof. J. Martins Pisco, a gentileza e generosidade da recepção no seu local de trabalho, no Hospital de S. Luíz dos Franceses em Lisboa, onde pude observar e admirar a elevada qualidade dos seus trabalhos no campo da Radiologia de Intervenção. Agradeço-lhe a generosidade intelectual da leitura que fez do capítulo de aplicabilidade clínico-cirúrgica, contribuindo muito para o seu melhoramento, com o esmero do comentário crítico que me ofereceu.*

*À Dra. Teresa Monteiro, do Dept de Farmacologia da FCM, minha querida colega, devo o útil contributo de bibliografia pertinaz para a elaboração do protocolo de estudo experimental.*

*Au Professeur Pierre Bernard (Université de Grenoble) je remercie la générosité académique par laquelle il m'a concédé l'honneur de relire le chapitre de description angio-morphologique de l'utérus, désormais enrichi par ses commentaires. La correspondance que nous avons échangée au décours de l'été de 2007 a été fondamentale pour la poursuite de mes travaux, et je lui en serais toujours reconnaissante. Je lui remercie également pour la résultante correspondance avec le Professeur Raymond Trévoux, (co-fondateur du groupe G.E.R.E. de la Société de Gynécologie Française) et le docteur Martine Perrot-Appianat (INSERM) et l'invitation pour participer au livre L'Endomètre édité par le Groupe G.E.R.E. -Groupe d'Etudes et de Recherches sur l'Endomètre- avec un texte intitulé Stratification et microcirculation de l'Endomètre.*

*Ich danke auch Professor G. Bär (Universidade Aberta) und Joana Valente (Göttingen Universität) für ihre Hilfe mit der Übersetzung des Zusammenfassings.*

*Agradeço, ainda, ao Prof. Jorge da Costa Santos, Director do Instituto Nacional de Medicina Legal – Extensão de Lisboa, ao Dr. Francisco da Costa Santos, Director do Serviço de Tanatologia e às Dras. M<sup>a</sup> Luisa Eiras e Filipa Gallo, que tão prontamente corresponderam aos meus pedidos de espécimes uterinos por colheita em sala de autópsia, e em seu nome, a todos os funcionários do Serviço de Tanatologia da Extensão de Lisboa do Instituto Nacional de Medicina Legal, pelo extremo cuidado com que me prepararam espécimes de órgãos pélvicos com pedículo vascular intacto, proporcionando a boa aplicação das técnicas de injeção vascular, a todos agradeço a simpatia, o zelo e o profissionalismo com que contribuíram para o estudo de úteros humanos.*

*Ao bom amigo e colega, Dr. António Pedro Amorim Afonso, agradeço o empenho e a prova de amizade com que tão bem encaminhou os meus primeiros contactos com o Instituto de Medicina Legal, proporcionando uma colaboração que se veio a demonstrar fundamental para a realização do presente trabalho. Agradeço-lhe a incondicional e generosa amizade.*

*Ao Dr. Mário Ferraz de Oliveira, Director do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Lisboa - Lisboa Central, agradeço a gentileza com que tão atenciosamente me recebeu no seu Serviço, e pelas palavras de incentivo e esclarecida sapiência que serviram de estímulo ao prosseguimento do protocolo de estudo de espécimes humanos que tive a honra de lhe apresentar, no início destes trabalhos.*

*Não existem palavras, nem semântica, adequadas ao devido agradecimento ao Sr. Carlos Lopes, exímio técnico do Laboratório de Anatomia e Cirurgia Experimental do Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Àquele que, já ultrapassada a época de tão merecida reforma, me prestou bons conselhos da sua ímpar experiência, emprestou ambas as mãos como precioso auxiliar de cirurgia, e ainda, a gratuidade de longas horas de trabalho, sou certamente devedora de amizade, de reverencial admiração e do orgulho de por ele poder nutrir sentimentos de familiaridade filial.*

*Ao Sr. Marco Costa, técnico auxiliar do Laboratório de Anatomia Experimental, agradeço o empenho e entusiasmo com que colaborou na última fase do trabalho experimental.*

*Ao Sr. Octávio Jordão Chaveiro, exímio Técnico de Microscopia Electrónica, sinto igual dificuldade na expressão adequada do quanto lhe devo em termos da aprendizagem da arte de observação em Microscopia electrónica de varrimento. Ao profissional exímio, ao incansável companheiro de largas horas de entusiasmante observação de cerca de oito “giga Bites” de observações ultramicroscópicas, agradeço a amizade demonstrada.*

*Com igual comoção, agradeço a todos funcionários do Departamento de Anatomia, pois a todos, sem exceção, devo reconhecimento pelo especial apoio e elevado grau de profissionalismo com que colaboram, aligeirando as tarefas dos docentes do Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas.*

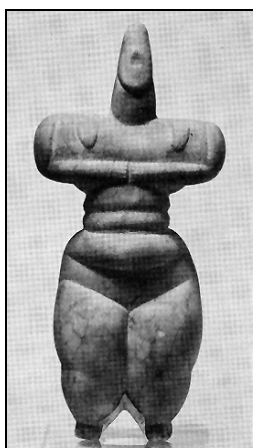
*Aos meus queridos amigos de sempre (Isabel e Henrique; Miguel; M<sup>a</sup> João e Ricardo; Ana e João Pedro; e aos meus "sobrinhos-emprestados": João, António e Teresa Amorim Afonso, agradeço o zeloso empenho com que colaboraram e a paciência com que toleram as minhas ausências. A todos sou devedora dos mais profundos sentimentos de amizade.*

*À boa amiga de sempre, Carolina Sasportes, associando ao seu nome os colegas inscritos no site do Lycée Français Charles Lepierre de Lisboa, agradeço o permanente companheirismo que fui sentido ao longo dos três últimos meses de finalização do presente texto. Foi fundamental a força trazida pela certeza de contar com muitos e bons amigos, para enfrentar as longas horas de silêncio e solidão, inerentes à redacção e revisão de 300 páginas de texto.*

*Ao Dr. Elísio Alexandre Soares dos Santos, agradeço a confiança que em mim depositou, ao proporcionar o meu emprego nas suas empresas, condicionando a minha escolha de carreira profissional, e permitindo-me, com os honorários recebidos como Médica do Trabalho, custear investigações científicas.*

*Nas "horas complicadas", como a fase de finalização de uma tese, melhor nos apercebemos de quantos e tão bons amigos contamos.*

*Terei certamente esquecido de nomear alguns dos que silenciosamente me acompanharam na elaboração desta tarefa. A eles, em especial, dirijo o meu profundo agradecimento e os meus melhores sentimentos.*



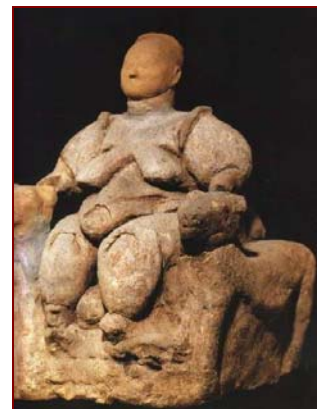
Figuras femininas cicládicas.  
Mármore, 4000-3000 a.C.  
The Ashmolean Museum, Oxford



***I.***  
***O ÚTERO NA HISTÓRIA***  
***E NA PRÁTICA CLÍNICA***



1. <u>Esboço histórico dos estudos do útero</u> .....	pg.13
1.1. <u>Evolução histórica dos estudos do útero</u> .....	pg.14
1.1.1-Na Antiguidade.....	pg.14
1.1.2-Na Idade Média.....	pg.19
1.1.3-No Renascimento.....	pg.22
1.2. <u>Estudos do útero em Portugal</u> .....	pg.27
1.3- <u>Evolução das técnicas de Histerectomia</u> .....	pg.35
2. <u>Aplicabilidade clinico-cirúrgica dos estudos do útero</u> ...	pg.37
2.1. <u>Fibroleiomiomas uterinos</u> :.....	pg.37
2.2. <u>Diagnóstico e terapêutica</u> .....	pg.39
2.3. <u>Embolização arterial uterina</u> .....	pg.47
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> .....	pg.55

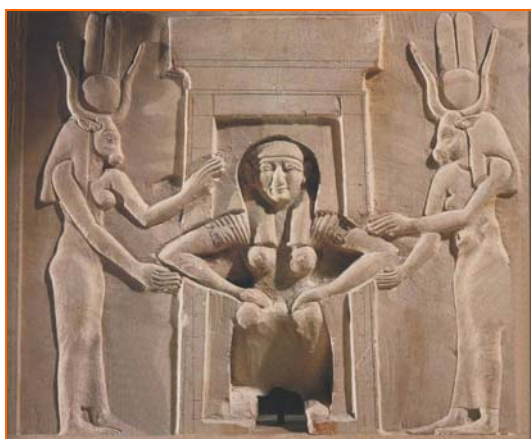


*Deusa parturiente entronada* de ÇATAL HUYUK  
(Anatólia, neolítico – cc. 5700 a.C.)

# 1. ESBOÇO HISTÓRICO DOS ESTUDOS DO ÚTERO:

## 1.1. Evolução histórica dos estudos do útero

Desde a mais remota Antiguidade, encontram-se vestígios do interesse do ser humano pelo útero e pela sua função de órgão da reprodução e como símbolo da fecundidade.<sup>9</sup> Impressionam-nos a ancestralidade e precocidade de alguns conhecimentos básicos da fisiologia uterina e, nomeadamente, em termos da aplicação desses conhecimentos a métodos contraceptivos rudimentares, como o parece demonstrar a estranha descoberta de colecções de gravilhas polidas na região pélvica de algumas múmias egípcias do sexo feminino, muito provavelmente relacionadas com o conhecimento de que a introdução de corpos estranhos na cavidade uterina constitui um método de impedir a nidação do óvulo fecundado e, portanto, do desenvolvimento de gravidez.<sup>10</sup>



**Fig.1 – *MESKHENET***- cadeira de parto egípcia protegida por duas manifestações de HÁTOR, a deusa de chifres de vaca que, segurando os cotovelos da futura Mãe, concedem pela sua presença um parto seguro e fácil. *Vida e Sociedade nas margens do Nilo*. Lisboa, Editorial Verbo, 2001.

<sup>9</sup> Etimologicamente, a palavra «útero» deriva do termo grego *hoderō*, ou do sânscrito *udara*. Os anatomistas do Renascimento referiam-se ao órgão como «matriz».

Os partos decorriam ancestralmente, em posição sentada, por recurso a cadeiras ou bancos de parto, como o demonstram as duas primeiras figuras dos presentes trabalhos (v. *Deusa parturiente entronada* de ÇATAL HUYUK, Anatólia, neolítico – cc. 5700 a.C; ou a lápide tumular egípcia representando a cadeira de parto "*Meshkenet*"-Fig.1-) Recolhemos a demonstração máxima, deste facto por análise dos *hieróglifos* egípcios representativos do parto, aqui reproduzidos:



<sup>10</sup> Datam igualmente da civilização egípcia os primeiros vestígios da utilização de preservativos como método contraceptivo e de prevenção de doenças venéreas.

Desse mesmo conhecimento, encontram-se vestígios em tribos primitivas de índias norte-americanas que efectuavam infusões de ervas por via intra-vaginal, para impedir a progressão de gravidezes, em cativeiro.

Na actualidade, a introdução de «*Dispositivos Intra-Uterinos*» permanece como um dos métodos mais seguros e inócuos de impedir a implantação de óvulos fecundados, calculando-se, segundo A. ROSCA (2001), que seja o método contraceptivo utilizado por cerca de 13% das mulheres em idade fértil, na Europa.

**1.1.1.1 - Na Antiguidade Clássica**, a contracepção era praticada livremente, sem interferência de conceitos religiosos ou políticos, sendo largamente praticado o infanticídio, sobretudo de recém-nascidos do sexo feminino.

O conhecimento de ervas abortivas foi sendo transmitido oralmente por curandeiras. O agente contraceptivo mais comum no mundo mediterrânico da Antiguidade era o *Silfium*, erva exclusivamente plantada em Cirene, no Norte de África, exportador exclusivo da planta que se tornou a sua principal fonte rendimento, ao ponto de terem sido cunhadas moedas em que a planta figurava como o símbolo da cidade<sup>11</sup>.

Encontramos, em termos históricos, inúmeras referências relacionando de modo indelével, o género feminino à prática médica<sup>12</sup>. Em termos arqueológicos, vão-se desvendando extraordinários vestígios de praticantes médicas respeitáveis, do sexo feminino:

Na sepultura da rainha mesopotâmica CHUBAD de Ur, (3500 a.C.) observam-se referências à prescrição de analgésicos e instrumentos cirúrgicos em bronze;

Algumas rainhas egípcias tornaram-se famosas pela prática da Medicina, como MENTUHUTEP de Tebas (2300 a.C.), em cuja sepultura se encontraram jarras de alabastro com unguentos, colheres medidoras e ervas secas, ou HATSHESUT (1500 a.C.).

Na Grécia antiga, algumas mulheres tornaram-se famosas pelos seus conhecimentos de ervanária, como AGAMEDE, citada na obra de Homero por ter tratado feridos da guerra de Tróia. ARTEMISA de Caria (séc. V a.C.), foi a estudante de Medicina e botânica que deu o seu nome ao género de plantas reconhecidamente contraceptivas.

Perante um sistema político de patriarcado entretanto desenvolvido na Grécia, afastando as mulheres de cargos públicos, tornam-se paradigmáticos os relatos, como o de AGNODICE, mulher de Atenas que, no

---

<sup>11</sup> Outras plantas usadas na Antiguidade como agentes contraceptivos ou abortivos eram o poejo (*Mentha Pullegium*), artemisa ou mirra.

<sup>12</sup> A própria etimologia dos termos ligados à prática clínica encontra-se intimamente relacionada com figuras femininas: O termo «*higiene*» deriva certamente do nome de *Higeia*, deusa grega da saúde; O termo sânscrito *medha*, significando “sabedoria feminina”, estará na origem do nome das deusas clássicas da Medicina, Medeia e Medusa, e muito provavelmente na raiz do próprio termo «*medicina*».

século IV a.C., desejando seguir a profissão médica, optou por se mascarar de homem, para praticar clínica, reunindo uma grande clientela feminina. Tendo sido denunciada por colegas que descobriram a sua verdadeira identidade, teve de enfrentar a pena de morte, da qual foi salva pelas suas doentes que ameaçaram cometer suicídio se não pudessem continuar a ser tratadas por ela. Na sequência deste episódio, mudou a legislação, permitindo a prática clínica por mulheres, desde que apenas tratassem mulheres e crianças<sup>13</sup>.

ASPASIA foi outra mulher médica de renome no século I, autora de textos clássicos de Ginecologia, consultados por mais de 1000 anos. Recomendava dieta e exercício às grávidas, e o uso de tampões embebidos em ervas, como método contraceptivo.



Fig.2 – *Parto* – Baixo-relevo, Isola Dell'Sacra, Ostia, séc. I

O médico **SORANUS** de Éfeso (98-138) redigiu um tratado de obstetrícia, usado até ao século XVI, em que refere o uso de cadeiras obstétricas e os cuidados básicos a ter com os recém-nascidos.<sup>14</sup>

<sup>13</sup> N.B. Paradoxalmente, tal preconceito ter-se-á perpetuado em Portugal, até inícios do século XX, como nos foi pessoalmente relatado pela Dra. Ilídia Ribeiro (1911-2001), exímia obstetra a quem estes trabalhos se vêm dedicados e que terá sido a primeira mulher portuguesa a licenciar-se com média aritmética final de 19 valores, em Coimbra, tendo porém sistematicamente sido escusada da assistência a aulas onde fossem versados assuntos relativos aos órgãos genitais masculinos, sendo esse um dos motivos de escolha da especialidade de Ginecologia. Antes dela, temos referência de duas licenciadas no Porto, no final do século XIX – Aurélia e Laurinda Moraes Sarmento -; em Lisboa, Elisa Augusta Conceição Andrade (1889) e Amélia Cardia (1891); e em Coimbra, Domitília Carvalho.

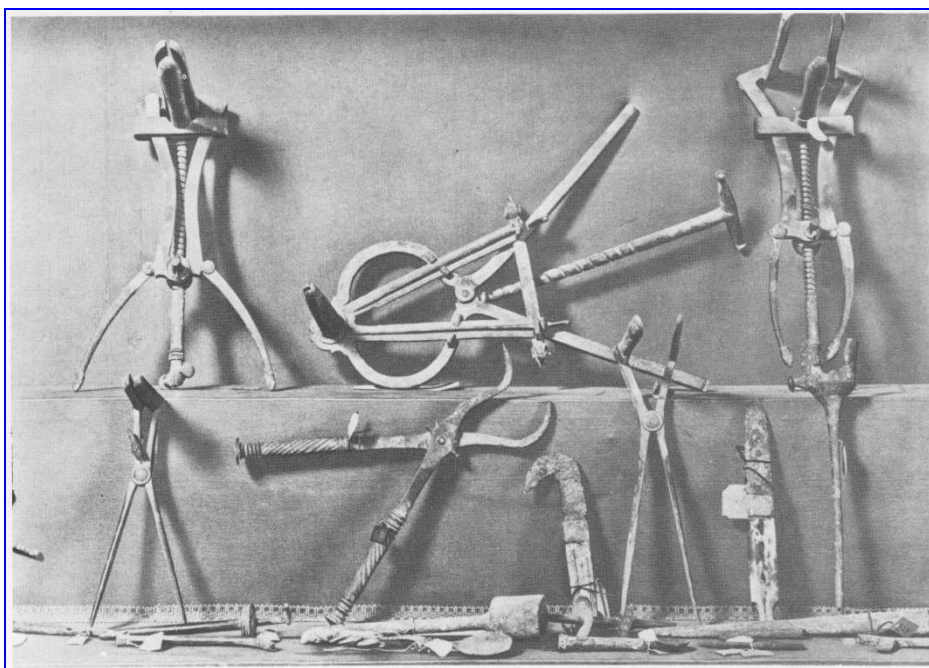
<sup>14</sup> Citado por I. CARR (2002);

A obra *Gynaecia*, originalmente redigida em grego, cc. 120 a.C. por Soranus, foi primeiro traduzida para o latim, no séc. V, por Caelius Aurelianus e, posteriormente, para inglês em 1882, por V.Rose, tendo-se perdido o original.

**GALENO** (129-199) terá sido, em Pérgamo e posteriormente em Roma, o primeiro cirurgião-ginecologista.<sup>15</sup>



**Fig.3** – Frontispício da Edição Veneziana da obra de Galeno, 1550. *Antiqua Medicine. Galen*  
<http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/library/wdc-lib/historical/artifacts/antiqua/galen.cfm>



**Fig.4** – Instrumentos de cirurgia e de ginecologia, encontrados nas ruínas de Pompeia e expostos no musen de Nápoles. *In Grande Enciclonédia Médica Verbo. I* Lisboa 1974-1978

<sup>15</sup> De entre os 122 tratados de Medicina que lhe são atribuídos, consta a obra «*Do Gyneceu, ou sobre as Doenças das Mulheres*», traduzida do latim por Nicolas Regius em 1550, Lyon, tomo IV, col.1134-1138. Amatus Lusitanus refere toda a sua obra com grande apreço e admiração, considerando-o «O príncipe dos Médicos» (*Cura I/XV*)





#### ESPÉCULO VAGINAL:

Do grego: *dioptra*

Do latim *speculum magnum matricis*

(The Claude Moore Health Sciences Library, UVA)

<http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/antiqua/images/roman/01VSpeculum.jpg>

#### FORCEPS ÓSSEOS:

Do grego: *ostagra*

N.B.Soranus afirmava que , em caso de impacto do crânio fetal, se podia utilizar um instrumento aguçado para abrir a cabeça, removendo depois os pedaços de ossos com o forceps.

(The Claude Moore Health Sciences Library, UVA)

<http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/antiqua/images/roman/04Bforceps.jpg>



#### GANCHOS OBSTÉTRICOS:

Do grego: *agkistron*

Do latim: *hamus, acutus*

(The Claude Moore Health Sciences Library, UVA)

<http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/antiqua/images/roman/110Hooks.jpg>

#### FORCEPS DE UVULA:

Do grego: *staphylagra*

N.B. Hipócrates mencionava o forceps de úvula como um dos instrumentos essenciais a todo o médico.

(The Claude Moore Health Sciences Library, UVA)

<http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/antiqua/images/roman/13Uforceps.jpg>



**Fig.5** – Pormenor dos instrumentos de cirurgia e de ginecologia, encontrados nas ruínas de Pompeia e expostos no museu de Nápoles. <http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/antiqua/images/roman>

Datam certamente da época de Galeno as primeiras intervenções de extracção cirúrgica de fetos por laparotomia e *histerotomia*, posteriormente denominadas de «cesariana», em homenagem ao imperador romano que legislou sobre a proibição de enterrar os corpos de parturientes sem a prévia extracção do feto.<sup>16</sup>

De acordo com a mitologia, a primeira cesariana teria sido praticada por Apolo, sobre a sua amada *Colonis*, para o nascimento de Esculápio (Fig.6)



**Fig.6-** O nascimento de Esculápio.  
BENEDETTI, Veneza, 1533  
(Col. National Library of Medicine,  
Washington-AO32214)  
[<http://www.ihm.nlm.nih.gov/>]

Apesar de se tratar de intervenções cirúrgicas simples<sup>17</sup>, até aos finais do século XIX, a cesariana foi sendo um recurso cirúrgico após a morte da parturiente.<sup>18</sup>

Segundo Ian CARR (2001), a arte obstétrica evoluiu muito pouco desde a era romana até ao século XVI.

<sup>16</sup> Durante algum tempo, foi atribuída a origem do termo «cesariana» ao facto de César ter nascido por esta via, na sequência das descrições de PLÍNIO o Velho (*Historia Naturalis*, 7.47). Presume-se actualmente, porém, que tal não seja verídico, uma vez que a mãe de Júlio César, Aurelia, o acompanhou até à idade adulta, actuando como sua conselheira.

Anteriormente a esta legislação *Cesariana*, as referências históricas a partos distócicos por laparotomia provêm geralmente do âmbito da mitologia, como o parto de Esculápio ou, anteriormente ainda, de acordo com a *mitologia persa*, o parto de Rudaba, mãe de ROSTAM, que se terá prolongado de tal modo, pelo extraordinário tamanho da criança, que o pai ZAL, invocou a presença de *Simurgh* que o instruiu a realizar uma cesariana, assim salvando mãe e filho, e tendo a criança vindo a tornar-se num dos grandes heróis da história da Pérsia.

A figura mitológica persa do pássaro *Simurgh*, ou *Senmury*, (سرمريس em persa) foi muitas vezes representada na arte medieval e bizantina.

<sup>17</sup> Segundo JE WECKER, o verbo «dissecare» era originalmente usado para descrever a intervenção de cesariana, cada vez mais frequente na Idade Média. (<http://www.histanatomia.hpg.ig.com.br/index.htm>).

Como alternativa etimológica, foi proposto o verbo latino *caedere/caesum*, significando seccionar/secção, tornando redundante o uso do termo «secção cesariana»... (<http://www.perseus.tufts.edu/cgi-bin/ptext?layout=reflang=la;layout.reflookup=caesum;doc=Perseus%3Atext%3A1999.04.0059%3Aentry%3D%236012>)

Na língua alemã moderna, o termo *Kaiserschnitt* significa, literalmente, *secção imperial*.

<sup>18</sup> MAIMONIDES refere que, na fase tardia da Era Romana havia já conhecimento de práticas de Cesariana sem morte materna.



**1.1.2- Na Idade Média** encontram-se escassos relatos de práticas obstétricas, uma vez que correspondiam mais a práticas de parteiras ou “curiosas”, do que a actos medicocirúrgicos.<sup>19</sup>

Em plena idade média, encontramos, porém, referência a duas médicas do sexo feminino com legado escrito que revela conhecimentos notáveis sobre a prática ginecológica e obstétrica:

TROTULA DI RUGGERIO terá estudado Medicina em Salerno, no século XI, sendo reconhecida pelos seus contemporâneos como «*magistra mulier sapiens*» (a mulher professora e sábia). Manteve essa fama ao longo dos séculos. Constantino-o-Africano referiu que Trotula praticava intervenções de Cesariana, salvando a vida de crianças, e intervenções de reparação cirúrgica de lesões perineais das puérperas.



**Fig.7- TROTULA de Salerno**  
<http://www.btinternet.com/~ardena/trotula.htm>

Trotula redigiu a obra-prima *De Mullierum Passionibus*, dedicada ao sofrimento das mulheres, versando temas como a menstruação, a concepção, a gravidez ou ainda a interrupção da gravidez, indicando aos estudantes de Medicina a importância da observação dos doentes<sup>20</sup>.

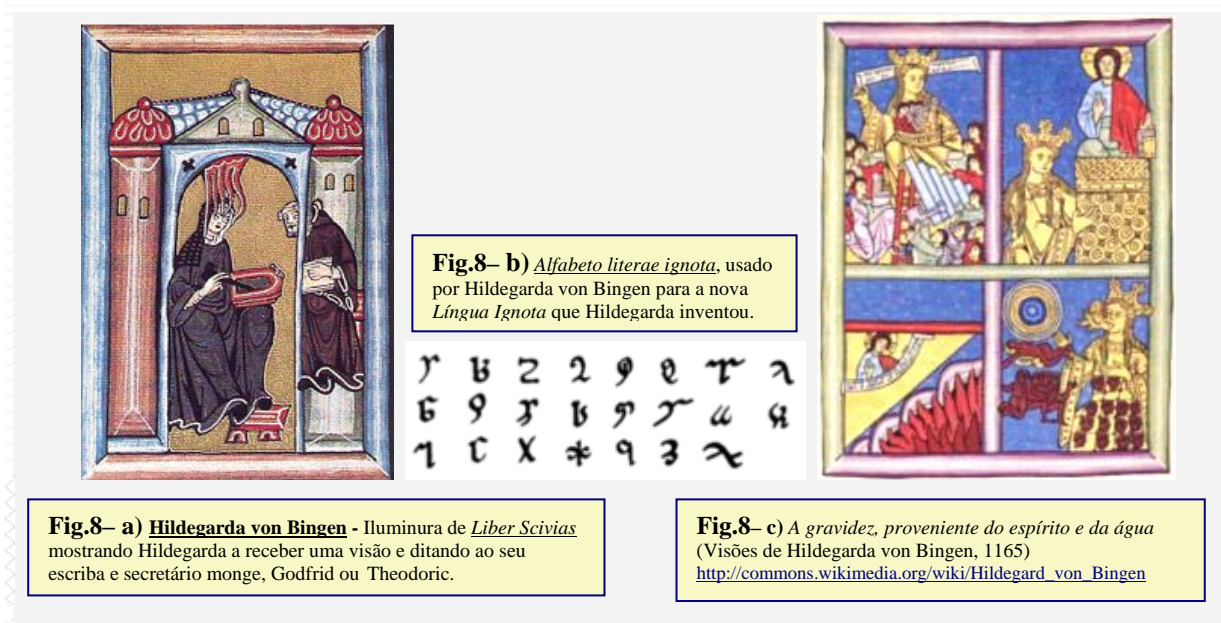
Os seus textos de Ginecologia e Obstetrícia foram referência obrigatória ao longo de vários séculos, podendo ser considerada pioneira na Medicina, ao considerar a Pediatria como um ramo específico da Medicina, ou ao introduzir o uso de opiáceos e plantas soporíferas no parto para aligeirar o sofrimento materno.

---

<sup>19</sup> Temos conhecimento de algumas práticas do domínio da superstição, como por exemplo o hábito de chicotear as mulheres para induzir o parto, havendo um relato do parto de uma imperatriz germânica medieval que assistiu ao chicoteamento de 20 homens, como forma de induzir o seu parto.

<sup>20</sup> «Ao chegares a um doente, deverás perguntar onde tem dores, palpar o seu pulso, tocar-lhe na pele para sentir a temperatura, e consoante o início e evolução das queixas, terás facilidade em determinar o tratamento.»

Outra figura médica feminina de relevo na Idade Média foi certamente HILDEGARDA, monja beneditina nascida na Alemanha no início do século XXII e falecida aos 81 anos, em 1179. Foi compositora musical, conselheira política do Papa, visionária e autora de textos sobre ervanária medicinal.



No seu primeiro livro «*Physica*» dedicou-se ao estudo das plantas e receitas de ervanária usadas pelas freiras medievais. Os relatos das suas visões foram compilados em três livros, (*Scivias*; *Liber vitae meritorum*; *De operatione Dei*) sendo a narrativa das visões seguida da sua interpretação<sup>21</sup>. Redigidos em 1151, estes textos foram reeditados em Paris em 1513. Nas suas visões, Hildegarda redigiu o primeiro texto dedicado à sexualidade feminina, tratando de temas como a virgindade e o orgasmo feminino (*Scivias*, Livro II, 6ª visão). No tratado de Medicina «*Cura et causae*» dedicou-se à descrição de doenças, com detalhada descrição das curas.

Ainda durante a Idade Média, encontramos singular referência à prática de cesariana, na figura do santo catalão *Raimundo Nonnatus* (1204-1240) que terá recebido o apelido<sup>22</sup> na sequência de parto de cesariana, por morte materna.

<sup>21</sup> O neurologista e escritor Oliver SACHS atribui as visões de Hildegarda, por análise dos relatos e das iluminuras, a sintomas característicos de *enxaqueca*. Outros estudos atribuem essas visões a sintomas de *ergotismo*, frequente nessa época por ingestão de leveduras do pão.

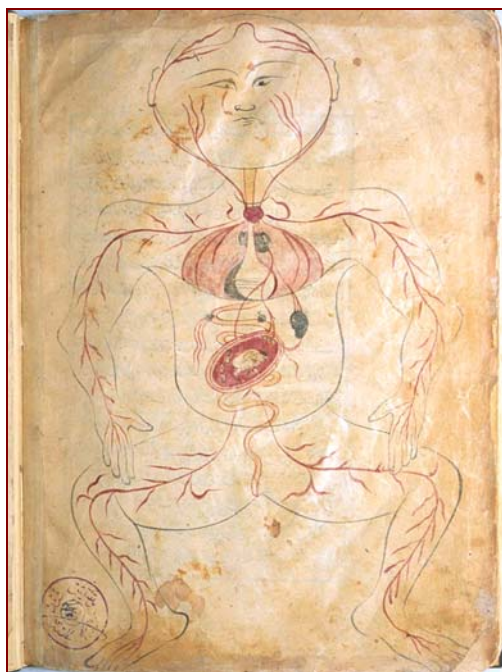
<sup>22</sup> *Non natus* - «não-nascido» (A sua festa celebra-se a 31 de Agosto, sendo invocado pelas parturientes em dificuldade). (F.MERSHMAN, 1911)

Paralelamente, no mundo islâmico, temos conhecimento iconográfico de partos assistidos (Fig.9).

Com AVICENA<sup>23</sup> e AVERROIS<sup>24</sup> (Fig. 10), foram-se dando alguns dos primeiros passos nos estudos anatômicos, como documentado na Fig.10, por um esboço anatômico de um seu muito provável sucessor.



*Fig.9- «Parto» Islâmico*



*Fig.10- Circulação arterial feminina*  
MANSUR IBN ILYAS (cc. 1390).

<sup>23</sup> Abu'Ali Al-Husayn Ibn'Abd Allah Ibn Sina, Uzbequistão (980-1037)

<sup>24</sup> Ibn Rushd, Córdoba (1126-1198)

**1.1.3 - No Renascimento**, as inovações médicas foram sendo divulgadas, desde a descoberta da Imprensa.

O primeiro tratado de Obstetrícia em língua inglesa foi escrito por THOMAS RAYNALDE, em 1544.

Em França, AMBROISE PARÉ (1509-1589) exerceu actividade obstétrica, tal como a maioria dos cirurgiões seus contemporâneos. Em 1573 publicou a obra intitulada «*De la génération de l'homme et manière d'extraire les enfants hors du ventre de la mère*» (Fig.11).



**Fig.11-** Estojo de instrumentos cirúrgicos atribuído a Ambroise Paré (<http://ambroise.pare.free.fr>)

O seu contemporâneo, F. ROUSSET publicou uma descrição da técnica cirúrgica da cesariana, intitulada *Traité Nouveau de l'Hysterotomotokie ou Enfantement Césarien*, 1581<sup>25</sup>.

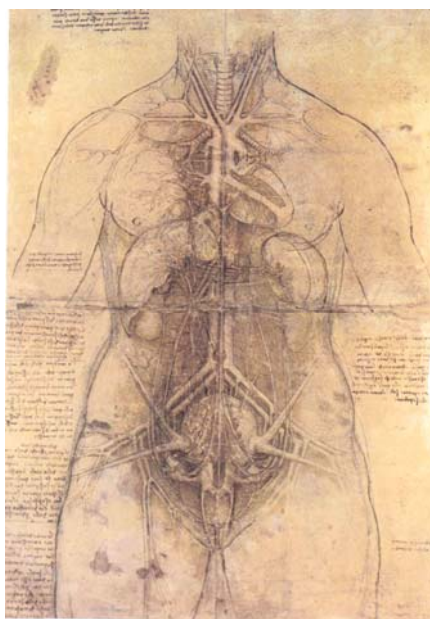
Desde a época do Renascimento, encontramos diversas referências que bem demonstram a aplicabilidade dos estudos anatómicos à prática obstétrica ou ginecológica. Seleccionamos aqui, por ordem cronológica, algumas referências iconográficas que documentam o interesse crescente do estudo da anatomia do aparelho genital feminino, ao longo dos séculos.

<sup>25</sup> Segundo informação gentilmente cedida pela Prof. Amélia RICON-FERRAZ, que entrevistámos no Museu de História da Medicina, “*Maximiano de Lemos*” da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

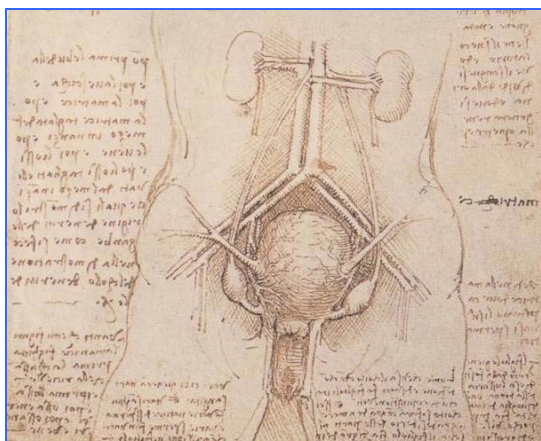


Apesar de algumas incorrecções de pormenor, os trabalhos de **LEONARDO da Vinci** constituem, certamente, um marco essencial na história das descrições anatómicas do órgão.

Leonardo representou, de modo pormenorizado, a localização e proporções, não só do útero, como também da vascularização e inervação pélvicas, incluindo representações curiosas como uma hemissecção corporal do acto da cópula e outra, do útero grávido.



**Figs.12 e 13 – LEONARDO, 1508 Aparelho genital feminino, desenhado no verso do estudo sobre o cérebro humano, Schloss Museum, Weimar**



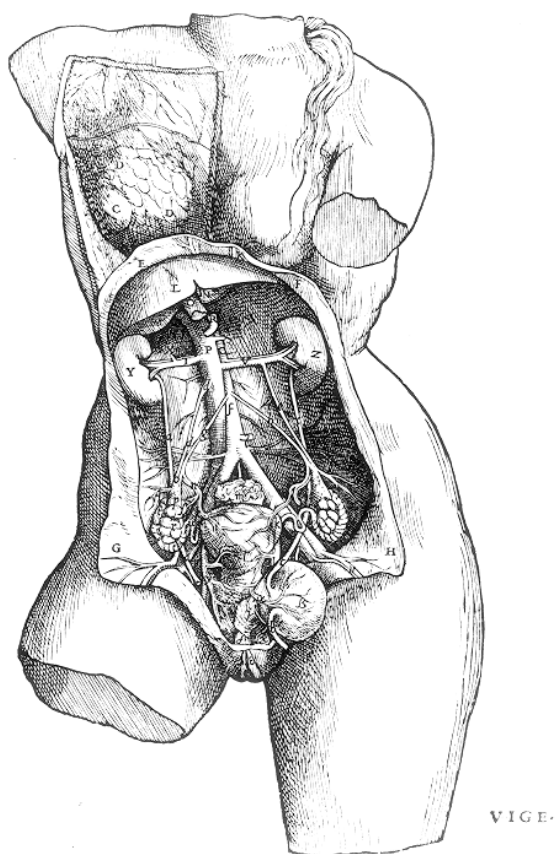
**Fig.14- Hemissecção de corpos feminino e masculino, no acto da cópula c.1493 RL19097v; K/P35r**



**Fig.15 – Secção de útero humano grávido, com pormenores do cordão umbilical, da placenta e da circulação materno-fetal. (1510-1512) - RL19102, K/P198r**

Qualquer referência histórica ao desenvolvimento dos estudos anatómicos passa obrigatoriamente pela figura ímpar do humanista **Andréas VESALIUS** (1514-1564). A história da morfologia uterina não marca exceção.

Encontramos na sua obra «*De Humani Corporis Fabrica*» (1543), referência às bases anatómicas da técnica cirúrgica da laparotomia e incisão uterina.



**Fig.16-** VESALIUS *Anatomia do Aparelho Genital Feminino. De Humani Corporis Fabrica*, 1543

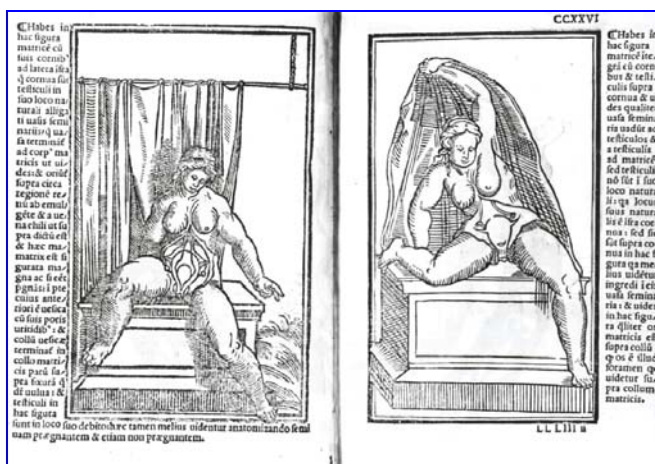


Charles d'ESTIENNE (1504-1564) foi condiscípulo de Vesálio. Ainda antes da prática da Medicina, dedicou-se ao desenvolvimento da inovadora técnica da Imprensa. A sua obra anatómica valeu-lhe ser libertado da prisão por dívidas, pois a Escola de Medicina pagou avultada fiança pela sua libertação.<sup>26</sup>

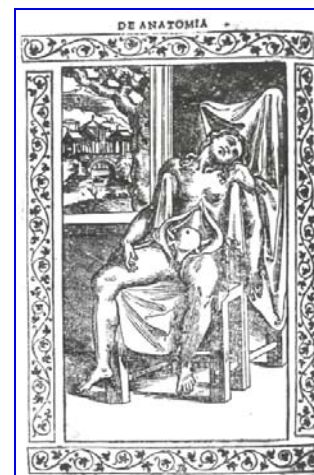


**Fig.17 - CHARLES ESTIENNE *A Matriz Aberta*, De Dissectione Partium Corporis Humani Libri Tres, 1545**

Jacop BERENGARIO da CARPI (1470-1530), professor de Medicina em Bolonha, foi dos primeiros a utilizar ilustrações comentadas em obras anatómicas. Apesar de se saber que, já por volta do ano 120, Soranus da Grécia praticava histerectomias *pós-mortem*, tem sido atribuída a Berengario da Carpi, no ano de 1507, a primeira intervenção cirúrgica autenticada e documentada de histerectomia.



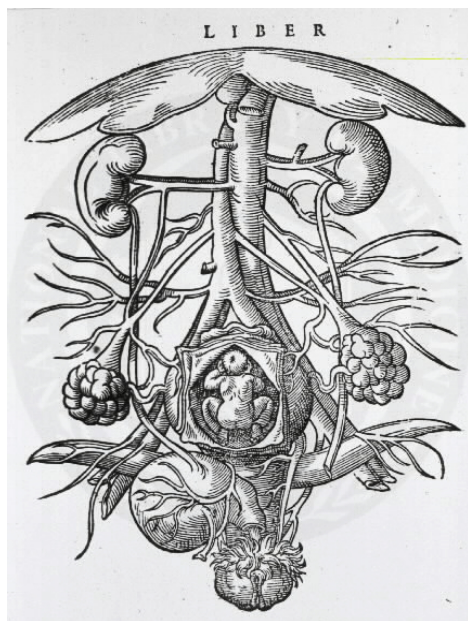
**Fig.18- J. BERENGARIO DA CAPRI *Anatomia do Aparelho Genital Feminino*. (Benedictum Hectoris, Bononiae .1521)Col. National Library of Medicine AO12281**



**Fig.19- (Benedictum Hectoris, Bononiae, 1523) Col. National Library of Medicine AO16401**

<sup>26</sup> In Gallica.bnf. *Le Livre Médical de la Renaissance* <http://gallica.bnf.fr/themes/SciXVII3.htm>

Jacob RUEFF (1500-1558), médico de Zurique, publicou em 1557 a obra «*De Conceptus et Generatione Hominis: De matrice et eius Partibus, nec non de conditione infantis in utero, and gravidum cura and officio: De partu et parturientium infanticumque cura omnifaria*» dedicada ao estudo evolutivo da gravidez.



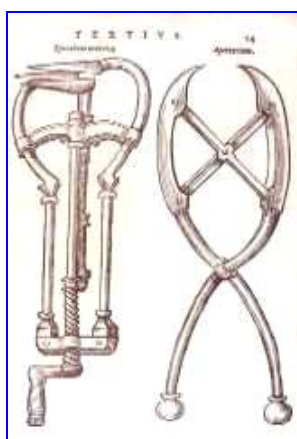
**Fig.20- JACOB RUEFF** *Vascularização dos órgãos Genitais Femininos.* (Sigismundi Feyerbendi, Francoforti ad Moenum, 1587



**Fig.21 – JACOB RUEFF** *Anatomia Dos Órgãos Genitais Femininos,* 1580



**Fig.22- JACOB RUEFF** *De partu et parturientium infanticumque cura omnifaria,* 1587

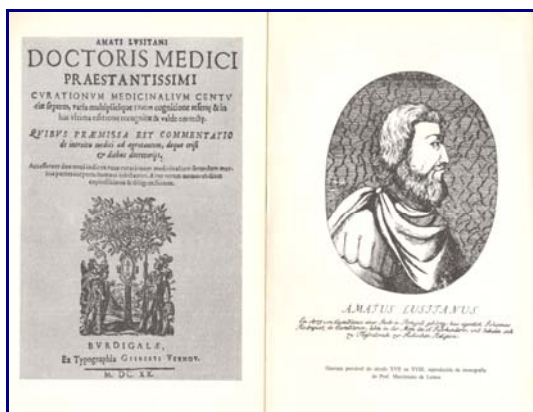


**Fig.23- JACOB RUEFF** *Instrumentos cirúrgicos e frontispício De Conceptu et Generatione Hominis: (...)* Frankfurt, 1587  
[http://clendening.kumc.edu/dc/rti/reproduction\\_physician\\_patient\\_1587\\_rueff1](http://clendening.kumc.edu/dc/rti/reproduction_physician_patient_1587_rueff1)



**1.2-** Em **Portugal**, RODRIGO DE CASTRO (n. 1546), considerado pelo biógrafo Pedro Dias como "O vulto mais grandioso da Medicina portuguesa"<sup>27</sup>, publicou a obra *De Mullierum Medicina*, em Hamburgo entre 1603 e 1604, reeditada em 1617, 1628 e 1662, em Hamburgo; e em 1644, em Veneza; sendo a 5ª Ed. de Colónia, datada de 1689. A Obra é "*dividida em duas partes, sendo a primeira consagrada à anatomia e fisiologia dos órgãos genitais da mulher, e a segunda à patologia e clínica respectivas.*"<sup>28</sup>

Em 1551, JOÃO RODRIGUES DE CASTELO BRANCO (**Amatus Lusitanus** – 1511-1568) publicou em Florença, as «*Sete Centúrias de Curas Medicinaiis*», reeditadas em locais diversos da Europa, e tendo a edição póstuma, editada em Bordéus em 1620, sido reproduzida pelo Departamento de História da Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, após tradução do latim, em 1980, constituindo mais um original Tratado Médico da autoria de um Português<sup>29</sup>.



**Fig.24-** AMATUS LUSITANUS  
Frontispício da Edição das Centúrias de Curas Medicinaiis, de Bordéus, 1620 e Retrato do autor, reproduzida da monografia do Prof. Maximiano de Lemos. (extraídas da Edição das Centúrias de Curas Medicinaiis da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa)

<sup>27</sup> Tal como citado por Maximiano de Lemos (Ed.1991).

<sup>28</sup> Roderici à Castro, Lusitani, philosophiae ac medicinae doctoris per European notissimi, *De universa mulierum medicina, novo et antehaca nemine tentato ordine opus absolutissimum, et Studiosis omnibus utile, Medicis vero pernecessarium* – Pars prima Theorica. Quator comprehensa libris in quibus cuncta quae ad mulieris naturam, anatomen, semen, menstruum, conceptum, uteri gestationem, foetus formationem, et hominis ortum attinent, abundantissime explicantur – Cum triplici índice. – (...) Hamburgi ex officina Frobeniana Escudebadur typis Philippi de Ohr.

<sup>29</sup> Na sua interessantíssima *Resenha Histórica Sobre a Operação Cesariana*, Amélia RICON-FERRAZ (2004) oferece-nos referência às principais obras de Ginecologia e Obstetrícia de autoria portuguesa: Jacob DE CASTRO SARMENTO publicou em 1727 o *Tratado de Operações de M.Sharp*; MANOEL DE SÁ MATTOS publicou em 1788 a *Bibliotheca Elementar Cirúrgico-Anatomica*. O trabalho de A. Ricon-Ferraz inclui referência a Joaquim da Rocha MAZARÉM (1775-1849), autor de *Copilação de Doutrinas Obstétricas* (1833), com referência à "cesariotomia". Cita ainda o *Boletim do Congresso de Medicina em Lisboa de 1906* com referência a uma "memória do Professor ALFREDO DA COSTA (1859-1910) dedicada às indicações e à técnica da operação cesariana bem como a comunicação do obstetra Artur MAIA MENDES (n.1856) sobre sinfisectomia e a operação cesariana."

Por entre descrições de diversas patologias e terapêuticas aplicadas, enriquecidas por abundantes citações dos textos de Hipócrates e Galeno e de outros autores clássicos, como Avicena, Averrois, ou Mesué, Amato Lusitano discorre sobre inúmeros casos do foro da Ginecologia e Obstetrícia, abordando elementos da anatomia e fisiopatologia das doenças. De entre variados assuntos do campo da Ginecologia e Obstetrícia, salientamos as descrições clínicas de metrorragias e corrimentos vaginais<sup>30</sup>; amenorreia e menopausa<sup>31</sup>; diagnóstico da fecundidade<sup>32</sup>; terapêutica da esterilidade<sup>33</sup>; prolapso uterino<sup>34</sup>; complicações da gravidez<sup>35</sup>; métodos de acelerar o parto<sup>36</sup>; complicações do parto<sup>37</sup>; ou aborto<sup>38</sup>. A leitura mais atenta da edição completa da obra de João Rodrigues de Castelo Branco, oferece-nos a primeira descrição coerente da localização anatómica do útero, da autoria de um Português: "...Ao escrever isto, veio-me à mente aquela mulher de Ferrara que, tendo morrido por causa dum parto difícil, a abrimos e dissecámos: pois tinha na matriz uns gémeos completos, macho e fêmea, mas mortos. Extraída a matriz, percebemos ser engano o que alguns dizem da existência na matriz de pequenas cavidades (locellus), visto que, na realidade a matriz ou útero é semelhante a uma bexiga em que, além duma cavidade comum, nenhuma outra aparece. Nota-se nela uma parte direita e uma esquerda, cuja substância, quando se rasgava, aparecia semelhante à dos intestinos. É também fabuloso, o que diz HERÓFILO que a matriz humana, aberta em duas, é bicornes. Com efeito, isso observa-se na matriz dos animais, de modo nenhum nas humanas, a não ser que queiramos chamar pontas (cornos) as duas veias grandes com que se liga às ilhargas. ..."<sup>39</sup>

Sabemos, pelas suas próprias palavras, que terá dissecado, e participado assiduamente em sessões de dissecação praticadas por outros colegas do seu tempo, como o atesta a descrição de uma sua própria doença, atestando incapacidade para assistir a uma sessão de dissecação<sup>40</sup>.

<sup>30</sup> *Curas*: IV/XII; IV/XIII; IV/XVI; IV/XVII; V/LXVI; VI/XXI; VI/XL; VI/LXXXVI

<sup>31</sup> *Curas*: I/XV; I/XLI; VI/XXVIII; VII/LXXXIX

<sup>32</sup> *Curas*: I/LXX; VI/XCVI; VII/LVI

<sup>33</sup> *Curas*: V/LXXXIII; VI/LIII; VII/XVII; VII/XVIII; VII/XXVI; VII/LVII

<sup>34</sup> *Curas*: I/XIV; VI/LXVIII

<sup>35</sup> *Curas*: I/LVII; I/LXX; II/XXI; II/XVII; IV/XXXVI; VI/LXI; VII/XLVIII; VII/LXX

<sup>36</sup> *Curas*: V/XXXIV; VI/XXI; VI/LXXXVI

<sup>37</sup> *Curas*: I/II; I/IV; I/XXVII; I/XXXIV; I/LII; I/XCIII; II/XIII; IV/XXXVI; IV/LXXII; VI/XXXVII; VI/LI; VI/LXXXVI; VII/VII; VII/XXXI; VII/LVI

<sup>38</sup> *Curas*: II/LXXXIX; IV/LIII; V/XII; VI/L; VII/LIV; VII/XCVI

<sup>39</sup> *I Centúria, Cura XXVII* «Dum parto decemestral. Das espécies de mola e das variedades de matriz»

<sup>40</sup> *I Centúria, Cura XXIX* «Dum tumor phymate de que sofreu o autor» "Perguntas-me ó CANANO, o melhor de todos os amigos..., qual a causa de eu não ter aparecido nestes últimos três dias do mês de Novembro e de não ter saído de casa, a-fim-de presidir ao menos à dissecação dum corpo humano feita por ti, como de costume, e numa exposição resumir aos assistentes o que tivesses dito enquanto dissecavas, para que eles o conservassem com mais firmeza."...

Mais adiante, na *VI Centúria*, oferece-nos aquela que presumimos ser a mais antiga referência aos meios de fixação do útero, escrita por um Português:

*"...O útero, ou matriz, fica entre o colo da vesícula urinária e o intestino recto e liga-se-lhe por ténues ligamentos fibrosos, assim como ao osso sacro, por umas presas nervosas e musculares em direcção ao nexo. A própria matriz também fica suspensa das vértebras da zona lombar, mantida por semelhantes presas..."*<sup>41</sup>

Por outro lado, ao abordar noções fisiológicas sobre a reprodução<sup>42</sup>, demonstra ter ainda, como natural para o contexto em que se enquadra, algumas falhas de conhecimentos sobre a circulação e fisiologia dos órgãos:

*"...Como o sémen genital (chamado glúten) é uma parte, visto provir de todo o organismo, como se lê nos livros "De Semine" e vem pelas pequenas e mínimas veias até à veia cava e às artérias (pela atracção dos vasos seminais e testículos), é derivado para os testículos por quatro tubos, duas veias e outras tantas artérias, recebendo nos testículos calor e acabamento. Daí, seguidamente, a partir do epidímio, nascem dois tubos (vasos) que levam o sémen às partes pudendas. Tais vasos varicosos chamam-se parastáticos, e junto à origem encontram o testículo. Mas não servem à procriação.*

*Ora, nas mulheres, também se encontram quatro vasos. Por quais e em que modo o sémen é levado para a madre, leia-se GALENO, livro 2º "De Semine", e 14º "De Usu Partium..."*



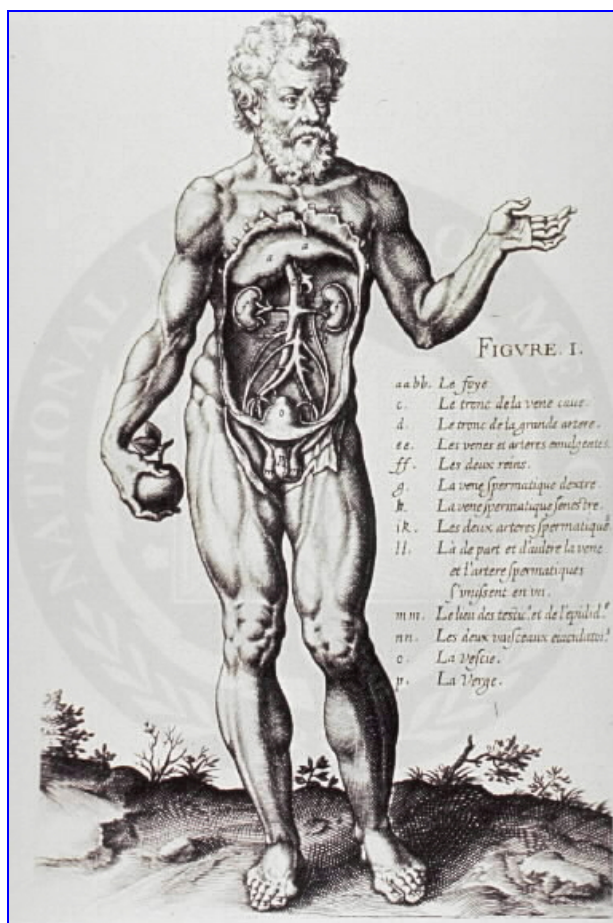
**Fig.25-** *Cadeira de partos do Mosteiro de S. Bento da Vitória, Portugal. Fotografia adquirida ao Museu de História da Medicina "Maximiano de Lemos", Faculdade de Medicina do Porto.*

<sup>41</sup> *VI Centúria, Cura L* «De uma mulher que abortou no tempo certo da gestação e do seu tratamento»

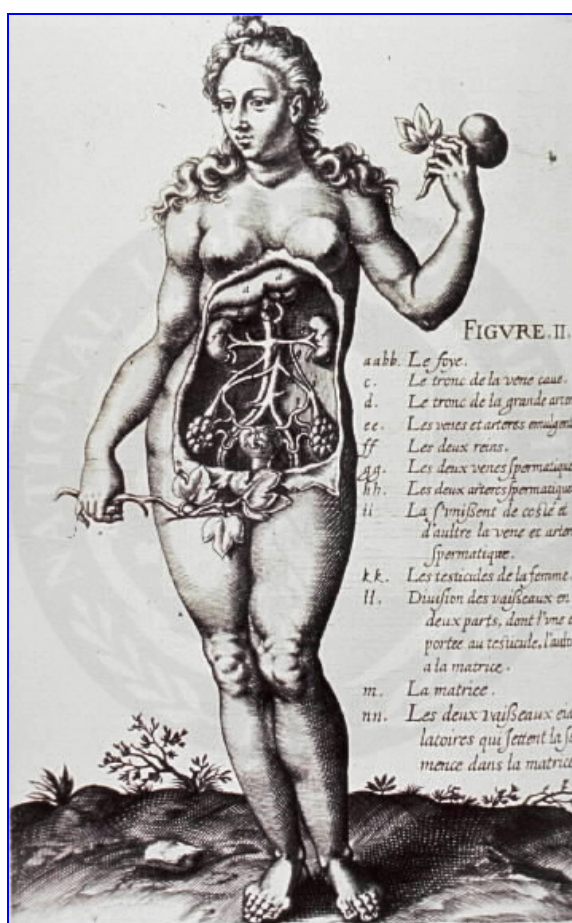
<sup>42</sup> *IV Centúria, Cura XIII* «De sintomas originados de plenitude nos vasos e ao mesmo tempo de excesso de sémen genital»

Na tradição dos comentários aos *Problemata* de Aristóteles, Jourdain GUIBELET, médico francês do início do **Século XVII**, recorreu a conceitos, tanto do domínio da patologia como da demonologia, publicando em 1603 a obra «*Trois discours philosophiques: I. De la comparaison de l'homme avec le monde; II. Du principe de la génération de l'homme; III. De l'humeur mélancolique*» Évreux, Antoine le Marié, 1603.

Desta obra, destacamos dois estudos anatómicos comparativos dos aparelhos genitais masculino e feminino, pela nota curiosa de Guibelet se referir aos ovários como “os testículos da mulher”, ou ao útero, “matriz”, como era usual nessa época.



**Fig.26 – J.GUIBELET Anatomia do aparelho genital masculino, Évreux, 1603**  
Col.National Library of Medicine, AO30221

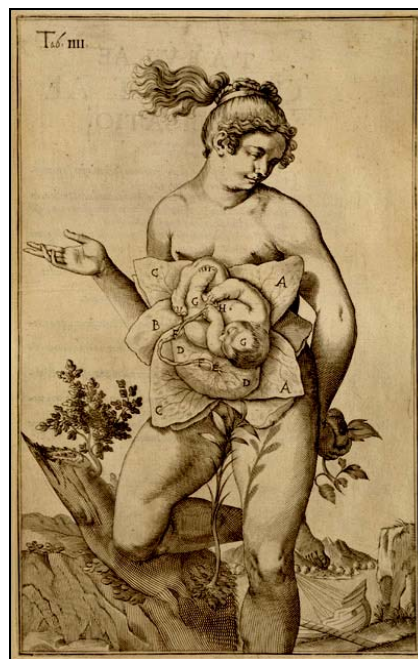


**Fig.27 – J.GUIBELET Anatomia do aparelho genital feminino, Évreux, 1603**  
Col.National Library of Medicine, AO30222

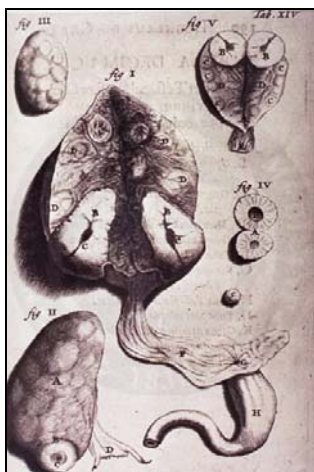


Na mesma linha ilustrativa, tão característica dessa época, seleccionamos um interessante esquema anatómico da autoria de A. van der Spiegel, discípulo de CASSERIUS em Pádua, pela singular particularidade de representar a gravidez feminina como um feto envolvido por membranas placentares ilustradas como pétalas de uma flor. (Fig.28)

**Fig.28 – CASSERIUS e ADRIEN VAN DER SPIEGEL.** *De formatio foetu liber singularis* Pavia, 1626



Ao médico holandês Reinier De GRAAF (1641-1673) é geralmente atribuída a primeira descrição dos folículos ováricos.



**Fig.29 – R.DE GRAAF *O Útero*** Ex Officina Hackiana, Leyden, 1672. Col. National Library of Medicine, AO30096

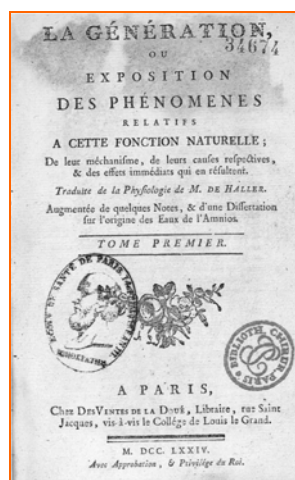


**Fig.30 – R.DE GRAAF «Gravidez ectópica»** Ex Officina Hackiana, Leyden, 1668 Col. National Library of Medicine, AO30196

Albrecht von HALLER<sup>43</sup> refere ter sido De GRAAF o primeiro a descrever a morfologia do canal cervical uterino, com dois orifícios mais estreitos do que a cavidade.

<sup>43</sup> A von HALLER. *La Génération, ou Exposition des Phénomènes relatifs à cette fonction naturelle ; Traduite de la Physiologie de M. de Haller* Paris, Des Ventes de La Doué, 1774.

O humanista, fisiologista, e anatomista suíço **Albrecht VON HALLER** (1708-1777) oferece-nos no seu conceituado tratado de Fisiologia, uma extensa e consistente descrição morfológica do útero e da vascularização uterina (Fig.31).



**Fig.31 – Frontispício da tradução francesa da Obra de von Haller,** Paris, 1774. [www.gallica.fr](http://www.gallica.fr)

Na descrição anatômica do útero<sup>44</sup>, retoma aspectos da Anatomia comparada, citando as obras de Hipócrates, Galeno, Vesálio e Eustáquio, e outros autores mais recentes como Santorini, Morgagni, Roederer ou Harvey. Provavelmente fundamentado nos conceitos de circulação sanguínea de William Harvey, von HALLER oferece-nos a primeira descrição coerente da anatomo-fisiologia da vascularização uterina, considerando aspectos como a origem da artéria uterina<sup>45</sup>; a tortuosidade do seu trajeto<sup>46</sup>, as anastomoses arteriais<sup>47</sup>; as veias ováricas (que denomina ainda de espermáticas) e uterinas<sup>48</sup>; e ainda as variações do fluxo vascular, consoante as diversas fases da vida, na gravidez e no ciclo genital<sup>49</sup>.

<sup>44</sup> acessível na íntegra, por consulta da tradução francesa datada de 1774, e publicada online por [www.gallica.fr](http://www.gallica.fr)

<sup>45</sup> «L'artère utérine, celle du vagin, l'hémorroïdale moyenne, & la honteuse doivent entrer dans cette description; ce ne sont pas toujours à la vérité, des troncs distincts, cependant pour en parler avec ordre, il faut les regarder comme tels»(...)«L'artère utérine prend naissance, ou du tronc de l'artère honteuse, ou de la propre origine de l'hypogastrique»

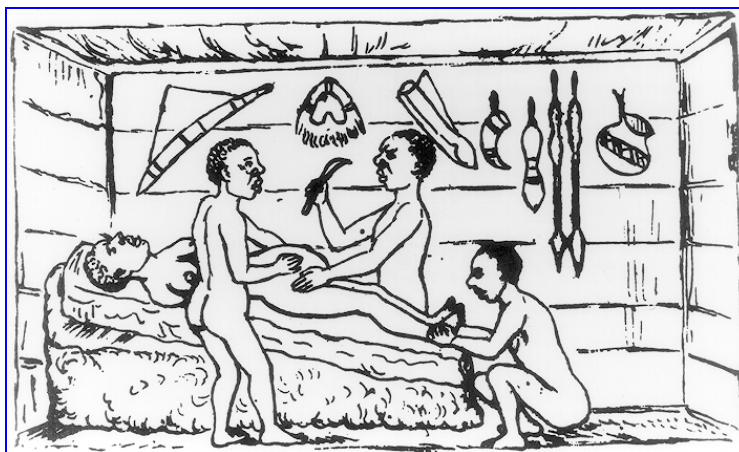
<sup>46</sup> «Son tronc arrive à la matrice, presque à l'extrémité du col, & elle se partage en haut et en bas en plusieurs branches, qui vont en se serpentant, & dont les inflexions sont soutenues d'un tissu cellulaire»

<sup>47</sup> «les [rameaux] antérieurs & les postérieurs communiquent avec les spermatiques par des anastomoses considérables» (...) «les troncs artériels ne s'unissent pas pour cela avec les veines, ni les troncs veineux avec les artères»

<sup>48</sup> «Il n'y a point de valvules dans les veines de la matrice, car on y introduit très facilement de l'air et de l'injection, dans le sens contraire au cours du sang. Il y a des valvules dans les veines du clitoris»

<sup>49</sup> «Les veines spermatiques se distendent prodigieusement dans la grossesse, après l'accouchement, & même avant l'écoulement des règles» (...) «Les veines de la matrice se gonflent prodigieusement pendant la grossesse & dans le temps des règles, tout-à-fait de même que les spermatiques»

Paralelamente a esta aparente lentidão do desenvolvimento da ciência obstétrica no mundo ocidental, encontramos em povos indígenas, paradoxais relatos como o de RW FELKIN (1879), de práticas de cesarianas por curandeiros em Kamura, no Uganda. (Fig.32)



**Fig. 32-** R.W. FELKIN (1879) «*Cesariana praticada por curandeiros de Kamura, Uganda*»  
<http://lhcnlm.nih.gov/M3W3/cesrian/image/uganda.gif>

● Em todas as civilizações mundiais, como na China (Fig.33), encontram-se vestígios da universalidade e da ancestral curiosidade científica que suscita a anatomia dos órgãos genitais femininos.



**Fig.33 –** *Livro de Obstetrícia Chinês*. Grande Enciclopédia Médica .Verbo, Lisboa, 1974-1978

Datam dos primórdios da Ciência Psiquiátrica, mais recentemente no **século XIX**, alguns vestígios da importância atribuída ao útero e às variações cíclicas hormonais, em relação com alterações comportamentais femininas, de tal modo que os primeiros trabalhos psiquiátricos, como os da escola de CHARCOT no século XIX, consideravam a loucura como uma doença essencialmente feminina, atribuindo os sinais de “*histeria*”<sup>50</sup> à presença do útero (paradigma orgânico da feminilidade) e, conseqüentemente, advogavam como métodos terapêuticos manobras como a pinçagem manual dos ovários, ou qualquer administração de processos álgicos a nível pélvico<sup>51</sup>.

Paradoxalmente, debate-se, até à actualidade, sobre a fidedignidade da prática de manipulações cirúrgicas, como cesarianas ou histerectomias em mulheres psicóticas, devido à viabilidade ética do consentimento para actos cirúrgicos<sup>52, 53</sup>

Datam do século XIX algumas das clássicas descrições anatómicas a que ainda hoje deveremos recorrer para fundamentar os nossos próprios esforços descritivos, modernizando-as por recurso a técnicas de observação actuais. Procede-se a uma referência mais alargada desses textos, no capítulo de *Angiomorfologia Uterina*.

---

<sup>50</sup> O termo «*histeria*» deriva do significado grego de útero. Encontram-se vestígios, na literatura médica greco-romana da crença de que os sinais de histeria fossem consequência de contraturas bruscas e violentas do útero. Alguns séculos antes da era cristã, Arateus da Capodócia, contemporâneo de Galeno, descrevia uma condição clínica que denominou de “*útero errante*”, em que «o útero se eleva na cavidade abdominal, comprime os intestinos, provocando crises epiléptiformes às doentes, que ficam incapazes de respirar ou de falar, sendo o quadro finalmente aliviado pelo cheiro de substâncias activas, ou pela instilação intra-vaginal de ervas com cheiro agradável.»

<sup>51</sup> Na sua obra «*The Mad Woman in the Attic*», Susan Gunbar refere como eram aplicados castigos às mulheres acometidas de insanidade, ...

<sup>52</sup> Dolan, B *BMJ*, 1997; Bastian, H., 1997...

N.B. Por seu lado, EC MALLARD (1999) advoga, como possíveis causas da esquizofrenia, eventuais alterações do desenvolvimento cerebral, por insuficiência vascular placentar, durante a gravidez...

<sup>53</sup> Outro apontamento singular, suscitado pelo paralelismo entre a Escola Psiquiátrica e o útero reside na aplicação dos conceitos *Jungianos* de *Arquétipo* por tentativa de compreensão da universal ancestralidade das representações dos órgãos genitais femininos, tão extraordinariamente semelhantes, desde as pinturas rupestres mesolíticas, até aos primórdios da escrita suméria, representando a região vulvar pelo mesmo sinal em V, ou triângulo de vértice inferior.



**1.3** - Relativamente ao **desenvolvimento das TÉCNICAS DE HISTERECTOMIA**, Païvi HÄRKKI-SIRÉN (2002) atribui a SORANUS da Grécia (cc.120 d.C.) o primeiro procedimento de manipulação cirúrgica do útero, por via vaginal. Atribui a J.BERENGARIO DA CARPI (Bolonha, 1507), a primeira intervenção documentada de histerectomia *por via vaginal*. Estas intervenções eram, em geral, acontecimentos esporádicos que tinham como indicação o prolapso uterino, sendo geralmente intervenções de urgência em úteros puérperos.

Só nos finais do século XIX e início do século XX, com o desenvolvimento das técnicas instrumentais e a introdução da asséptica, da hemostase e da anestesia, se conseguiu um decréscimo da mortalidade por histerectomia, de cerca de 15% em 1886, para 2,5% em 1910.

A primeira intervenção (documentada) de histerectomia *por via abdominal* é atribuída ao cirurgião inglês CHARLES CLAY (Manchester, 1843), tendo como indicação a remoção de um fibromioma uterino de grandes dimensões.

Até aos dias de hoje, continuam a evoluir as técnicas cirúrgicas da histerectomia, sobretudo desde o aperfeiçoamento das técnicas laparoscópicas.

Atribui-se à Escola hipocrática de Cós a introdução do conceito da laparoscopia, com a invenção e utilização dos espéculos primitivos de exploração rectal ou vaginal. Em 1805, o italiano BOZZINI observou o lume uretral por introdução de um tubo iluminado por luz de vela. Finalmente, o francês RAOUL PALMER, na década de 1940, popularizou o uso das técnicas de laparoscopia em Ginecologia, podendo ser considerado, como o «pai» da laparoscopia ginecológica.<sup>54</sup>

---

<sup>54</sup> Païvi HÄRKKI-SIRÉN (2002)

### **Interesse medico-cirúrgico do estudo da angiomorfologia uterina:**

Intervenções como a «cesariana», a «laqueação de trompas», as «histerectomias totais ou sub-totais», ou a «colpectomia» são actualmente técnicas de rotina, praticadas na maioria dos hospitais de todo o mundo.

O útero, as tubas uterinas e os ovários são, no conjunto, na actualidade, os órgãos mais submetidos a manipulações cirúrgicas.

Torna-se, por isso, essencial a aquisição de conhecimentos sólidos da Anatomia e arquitectura vascular do aparelho genital feminino, não só em termos da cultura médica em geral, como também em termos da cirurgia especializada, e no advento das mais modernas técnicas terapêuticas, como as técnicas laparoscópicas ou de embolização arterial dos miomas. Nesse sentido, afiguram-se-nos essenciais os esforços constantes de actualização dos conhecimentos nesse campo.

Estranhamente, encontrámos escassas referências bibliográficas à anatomia vascular do útero, para além das clássicas referências como as de tratadistas clássicos de anatomia ou de cirurgia ginecológica e paralelamente a uma grande profusão bibliográfica recente sobre a fisiologia, bioquímica e fisiopatologia do órgão.

Afigura-se-nos pois, da maior importância, o aprofundamento de conceitos anatómicos com interesse prático e cirúrgico, em termos da angio-arquitectura do órgão.



Venus paleolítica  
de Berenkat-Ram

## **2. APLICABILIDADE CLÍNICO-CIRÚRGICA DO ESTUDO DA ANGIOMORFOLOGIA UTERINA:**

### **2.1-FIBROLEIOMIOMAS UTERINOS:**

#### **2.1.1- Incidência:**

Os fibromiomas uterinos são os tumores ginecológicos benignos mais frequentes, calculando-se a incidência em 20 a 40 % de todas as mulheres, com mais de 30 anos<sup>55</sup> sendo de 40% das mulheres com mais de 40 anos<sup>56</sup>.

Segundo H. FERNANDEZ (2002), a incidência real é subestimada, se apenas contabilizar os fibromiomas sintomáticos, podendo a percentagem ascender a 50% se considerar os miomas sistematicamente pesquisados em autópsia<sup>57</sup>.

#### **2.1.2- Constituição:**

São tumores hipervasculares, bem definidos, resultantes da transformação neoplástica de células musculares lisas, podendo ter localização submucosa, intersticial (intramural), ou serosa, rodeados por artérias periféricas das quais emergem artérias centrípetas dirigidas ao núcleo do mioma<sup>50</sup>. O desenvolvimento e crescimento dos miomas uterinos parecem ser regulados pelas hormonas esteróides (estrogénios e progesterona)<sup>58</sup> Os tumores submucosos produzem mais sintomatologia hemorrágica. No caso dos miomas intersticiais (intramurais) ou serosos acompanhados de queixas de meno-metrorragias, devem-se procurar outras causas de hemorragia, como polipos, endometriose, adenomiose, doença inflamatória pélvica, ou neoplasia ovárica<sup>59</sup>.

H FERNANDEZ *et al* (2002)<sup>54</sup> classificam os miomas sub-mucosos em três subtipos:

---

<sup>55</sup> J WANG *et al* (2003)

<sup>56</sup> SW BAI *et al* (2002);

<sup>57</sup> H FERNANDEZ *et al* (2002)

<sup>58</sup> BUTTRAM V e (1981)

<sup>59</sup> KJ CARLSON *et al* (1993)

- Os fibromiomas sub-mucosos do tipo 0 são *intracavitários* puros;
- os do tipo 1, têm o maior diâmetro na cavidade uterina;
- e os fibromiomas do tipo 2, têm maior diâmetro na porção intersticial do miométrio.

Os fibromiomas são especialmente sensíveis aos efeitos da isquemia aguda, tal como a produzida por embolização arterial de partículas, podendo no entanto o restabelecimento de circulação colateral manter a integridade uterina<sup>60</sup>.

Para KJ CARLSON (1993), a embolização arterial não é a terapêutica de escolha para miomas sub-mucosos. Os sucessos terapêuticos da técnica, nesses casos, poderão ser atribuídos à expulsão por amputação espontânea após embolização arterial ou electro-coagulação dos focos de miomas<sup>61</sup>.

Como **particularidades da vascularização dos fibromiomas**, LE DREF, PELAGE, e JACOB<sup>62</sup> referem que, visto não existir um pedículo arterial responsável pela vascularização específica do fibromioma, a artéria uterina apresenta habitualmente um aumento de calibre, dando origem a uma rede arteriolar periférica ao mioma, denominada de *rede (ou plexo) arterial peri-miomatosa*, correspondente à “pseudo-cápsula” descrita em cirurgia. Os ramos arteriais dessa rede peri-miomatosa têm um calibre de 500-900 µm, constituindo assim o alvo dos procedimentos técnicos de embolização arterial de fibromiomas. Dessa rede periférica nascem pequenos ramos arteriulares centrípetos, destinados à vascularização do foco central, avascular, do tumor.<sup>63 64</sup>

---

<sup>60</sup> Y-J CHEN *et al* (2003)

<sup>61</sup> WM LIU *et al* (2001)

<sup>62</sup> O LE DREF *et al* (2005)

<sup>63</sup> J SAMPSON (1912); EA STEWART (1996)

<sup>64</sup> Os polacos J.A. WALOCHA *et al* (2003) estudaram por Microscopia Electrónica de Varrimento, moldes de Injecção-Corrosão de fibromiomas uterinos, verificando que os miomas de menores dimensões (1-3 mm) são avasculares, que a vascularização de fibromiomas intermédios provém da periferia, tendo os tumores de maiores dimensões ( $\geq 1$  cm) uma rede vascular irregular de vasos sanguíneos, de densidade muito semelhante ao miométrio envolvente. Em torno, descrevem uma densa *cápsula vascular* constituída por vasos de maior calibre, responsáveis pela drenagem e nutrição do foco tumoral. Atribuem a fenómenos de regressão e angiogénese, promovida por factores angiogénicos locais, secretados pelo tumor.

### 2.1.3– Complicações/gravidez:

Os fibromiomas uterinos são geralmente assintomáticos, em 60-90% dos casos, surgindo a maioria dos sintomas em idade fértil tardia, ou na pré-menopausa, geralmente sob a forma de sintomas hemorrágicos<sup>65</sup>.

Em caso de gravidez, a coexistência de miomas com diâmetros superiores a três cm implica partos prematuros, alterações placentárias, ou maior incidência de abortos espontâneos<sup>66</sup>.

Os miomas poderiam ser causa de esterilidade, por dificuldade de engravidar ou de manutenção de gravidezes viáveis. Não está, porém, estabelecida uma relação causal entre infertilidade e fibromiomas, havendo no entanto diversos estudos que demonstram uma melhoria da fertilidade individual após miomectomia.

B KROLIKOWSKA *et al* (2002) estipulam que a presença de miomas complica a gravidez em cerca de 0,3-2,6% dos casos...

LEV-TOAFF (1987)<sup>67</sup> seguiu a evolução ecográfica de doentes grávidas, com miomas uterinos, verificando que:

- 41% dos miomas não sofrem alteração no 1º trimestre;
- 52,9%, aumentam de diâmetro, no 1º trimestre;
- Na maioria dos casos, normalizam após a gravidez...

JH RAVINA verificou não haver recorrência de miomas após a gravidez, nas mulheres previamente tratadas por embolização arterial uterina<sup>68</sup>.

Calculava-se, no ano 2000, o custo anual dos miomas uterinos sintomáticos nos E.U.A., em um bilhão de Dólares em custos directos, sendo responsáveis por 5,10 milhões de dias de trabalho perdidos por ano, e resultando em 900 000 dias de hospitalização por ano (mais do que o total de hospitalização em resultado de carcinomas prostáticos e mamários)<sup>69</sup>...

---

<sup>65</sup> MS BRODER *et al* (2000)

<sup>66</sup> JP RICE *et al* (1989)

<sup>67</sup> AS LEV-TOAFF (1987, citado por Y CHEN)

<sup>68</sup> JH RAVINA *et al* (1997)

<sup>69</sup> MS BRODER *et al* (2000)

## **2.2- DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DOS MIOMAS:**

### **2.2.1- Diagnóstico:**

#### **2.2.1.1- Ecografia:**

A ecografia por via endovaginal é um bom método de detecção precoce de miomas de reduzidas dimensões, sendo a ecografia pélvica convencional um bom método de detecção de miomas de maiores dimensões.

Os miomas “jovens” são hipo-ecóides, ovóides ou arredondados, sendo os miomas de maiores dimensões geralmente sub-serosos ou sub-mucosos, podendo conter calcificações que aumentam a ecogenicidade do tumor<sup>70</sup>.

#### **2.2.1.2- Eco-Doppler:**

As técnicas de Doppler podem ser úteis para diferenciar os tumores pouco vascularizados (menos evolutivos), dos mais vasculares.

#### **2.2.1.3-Ressonância Magnética:**

A *M.R.* é, actualmente, a técnica mais adequada para diagnóstico e localização dos leiomiomas uterinos, sendo característico o aspecto imagiológico dos miomas como massas bem circunscritas, com sinal de intensidade homogeneamente menor que os tecidos circundantes<sup>12</sup>.

---

<sup>70</sup> E AVNI e C WINANT (2001)

### 2.2.2- Histerectomia:

Até às últimas décadas do Séc.XX, a principal indicação terapêutica dos fibromiomas uterinos foi sendo a histerectomia, calculando-se que se efectuassem, nos Estados Unidos da América, em 1990<sup>71</sup>, cerca de 600 000 histerectomias por ano, 25-30% das quais, por miomas uterinos, tratando-se portanto da intervenção cirúrgica mais frequente, logo após a cesariana, e constituindo as meno-metrorragias a causa de cerca de 20% das histerectomias<sup>72</sup>.

Até há bem pouco tempo, considerava-se indicada a histerectomia com ooforectomia bilateral electiva, como método de prevenção de malignização. Actualmente, a prevenção do cancro não é justificação para histerectomias.

Outras indicações da histerectomia são, segundo KJ CARLSON (1993) as hemorragias uterinas disfuncionais (20%), o prolapso genital (15%); endometriose/adenomiose (20%); hiperplasia endometrial (6%); dor pélvica crónica (10%); adenocarcinoma endometrial ou cervical; ou causas obstétricas, como hemorragia massiva pós-parto por atonia muscular, endometrite séptica pós-aborto, ou inversão uterina por parto<sup>14</sup>.

Tanto os miomas como as histerectomias são mais frequentes na raça negra, e têm menor incidência em países nórdicos (Noruega, Suécia) e na Grã-Bretanha, sendo as histerectomias mais frequentemente praticadas por cirurgiões do sexo masculino<sup>14</sup>...

A mortalidade geral por histerectomia era, em 1993, de 6-11/10 000, sendo de 29-38/10 000 por histerectomias de causa obstétrica e de 70-200/10 000 por histerectomias de causa oncológica. A mortalidade da histerectomia por miomas calcula-se em cc. 0,1%, sendo a taxa de complicações de 1-2%<sup>73</sup>.

As complicações peri-operatórias (como febre e infecção; hemorragia; ou alterações cardiopulmonares) são mais frequentes com a técnica de histerectomia por via abdominal (43%) do que por via vaginal (23%), sendo

---

<sup>71</sup> NATIONAL HOSPITAL DISCHARGE SURVEY, 1990 (Citado por KJ CARLSON, 1993)

<sup>72</sup> KJ CARLSON *et al* (1993)

<sup>73</sup> BERNSTEIN, RAND(1996)

ainda menor, a incidência de complicações em caso de histerectomia laparoscópica.

Nos finais do século XIX, com os avanços do arsenal cirúrgico, das técnicas de asséptica e de anestesia, reduziu-se muito a mortalidade associada à histerectomia, de 15% em 1886, para 2,5% em 1910<sup>74</sup>.

#### **a) Histerectomia por via vaginal:**

É uma das técnicas cirúrgicas mais ancestrais, praticada por SORANO de Éfeso (138-98 a.C.)<sup>75</sup>, inicialmente indicada para complicações obstétricas, como prolapso uterino ou inversão uterina. Foi revista e reintroduzida na prática cirúrgica moderna por Pierre BERNARD<sup>76</sup>.

#### **b) Histerectomia por via abdominal:**

A histerectomia por via abdominal implica laparotomia e apenas foi praticável com o advento da moderna cirurgia, desde 1809, ano em que o cirurgião americano McDowell propôs esta via de acesso, sendo a técnica posteriormente divulgada a nível mundial, desde 1843 pelo cirurgião britânico Charles CLAY<sup>16</sup>.

Nos finais do séc.XIX, a mortalidade da histerectomia abdominal era calculada em cerca de 8% pelo cirurgião escocês Thomas Keith.

A *histerectomia abdominal total*, tal como proposta por Edward Richadson em 1929, inicia-se por laparotomia com incisão dos ligamentos largos para laqueação dos vasos uterinos, afastamento da bexiga e remoção do útero e cérvix por incisão vaginal.

A *histerectomia abdominal subtotal*, é uma técnica cirúrgica muito semelhante, até ao ponto de laqueação dos vasos uterinos, sendo o corpo do útero excisado para cima da região cervical, a nível do óstio interno do colo do útero.

---

<sup>74</sup> PAIVI HÄRKKI-SIRÉN (Acedido em 2002)

<sup>75</sup> A obra *Gynaikea*, primeiro publicada em Grego (cc.120 a.C.), terá sido posteriormente traduzida para Latim por CAELIUS AURELIANUS (séc. V), e para Inglês por V. ROSE (1882), tendo-se perdido o original, em Grego.

<sup>76</sup> CONTAMIN, BERNARD, FERRIEUX (1971)



### c) Histerectomia laparoscópica:

As técnicas de inspecção endoscópica da cavidade abdominal terão sido propostas por OTTO (de Petrograd) e KELLING (de Dresden) em 1901, tendo JACOBÆUS (de Stockholm) sido o primeiro a aplicar a técnica em humanos, denominando o procedimento de *Laparoscopia*.

Posteriormente, PALMER (de Paris), considerado por P. STEPTOE como o «Pai» da Ginecologia laparoscópica, procedeu aos primeiros ensaios da técnica de esterilização tubária por electrocoagulação ístmica laparoscópica<sup>77</sup>.

As principais indicações de histerectomia por via laparoscópica são os fibromiomas uterinos, com sintomatologia hemorrágica, massas anexiais suspeitas, endometriose grave, ou doença inflamatória pélvica; sendo a histerectomia por via vaginal essencialmente indicada para casos de prolapso utero-vaginal. A histerectomia laparoscópica pode ser usada como técnica complementar da histerectomia por via vaginal, ou como técnica isolada de remoção do órgão.

R GARRY e R REICH (1993)<sup>78</sup> propuseram a seguinte classificação das técnicas de histerectomia laparoscópica:

- *Laparoscopia diagnóstica com histerectomia vaginal;*
- *Histerectomia vaginal assistida laparoscopicamente;*
- *Histerectomia laparoscópica;*
- *Histerectomia total laparoscópica;*
- *Histerectomia laparoscópica supracervical;*
- *Histerectomia laparoscópica supracervical, intrafascial;*
- *Histerectomia de Dodderlein, assistida laparoscopicamente;*
- *Histerectomia assistida laparoscopicamente por via vaginal.*

A incidência de complicações da histerectomia laparoscópica era, em 2002, de 4,6/1000, sendo a mortalidade de 2,3/100 000<sup>17</sup>.

---

<sup>77</sup> P. STEPTOE, in SEMM, METTLER, 1981

N.B. O primeiro Congresso Internacional de Ginecologia Laparoscópica teve lugar em New Orleans (E.U.A.), em 1973, com a participação de K. Semm, investigador que deu o seu nome a um instrumento de electrocoagulação laparoscópica.

<sup>78</sup> DEMCO L, GARRY R *et al* (1994)

### **2.2.3- Terapêuticas alternativas à histerectomia:**

#### **2.2.3.1 – Terapêutica médica:**

##### **a) Progestinas:**

Têm sido usados com algum sucesso na Grã-Bretanha e Europa Dispositivos Intra-Uterinos com mecanismos libertadores de Progestinas, encontrando-se em estudo nos EUA<sup>79</sup>...

##### **b) Agonistas da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (*GnRH*):**

São agentes com alguma, mas menor, eficácia na terapêutica primária da sintomatologia por miomas, mas com elevada taxa de recidivas, após a suspensão do tratamento.

Têm utilidade na redução sintomática dos miomas, na pré-menopausa, até ao estabelecimento da menopausa e regressão espontânea dos miomas. Actualmente, consideram-se de utilidade para a redução dimensional pré-operatória dos fibromiomas de grandes dimensões.

Está em estudo a combinação dos análogos da *GnRH* com terapêutica hormonal de substituição, no controle a longo termo dos fibromiomas sintomáticos<sup>7280</sup>...

##### **c) Contraceptivos orais:**

São eficientes na terapêutica sintomática da dismenorreia.

##### **d) Terapêutica não-hormonal:**

Inclui a terapêutica de sintomatologia dolorosa com agentes anti-inflamatórios não-esteróides, encontrando-se em estudo o uso de agentes anti-fibrinolíticos na Grã-Bretanha<sup>72</sup>.

---

<sup>79</sup> MS BRODER (2000)

<sup>80</sup> N.B. Por entrevista pessoal com o Prof. J.MARTINS PISCO, em Maio de 2008, este referiu-nos ter conhecimento de experiência negativa com a administração destes produtos, previamente a procedimentos de embolização arterial, por provocarem vasoconstrição, dificultando os procedimentos de cateterização arterial.

### 2.2.3.2 – Miomectomia:

#### a) Miomectomia a céu aberto:

É um método eficaz para redução de hemorragias em 75-90% dos casos, com complicações peri-operatórias em apenas 20%.

#### b) Miomectomia laparoscópica/histeroscópica:

É igualmente eficaz (75-90% de sucessos) e com complicações em menos de 20% do casos<sup>81</sup>.

Uma vez que permitem a remoção dos focos miomatosos, com preservação da integridade uterina, estas técnicas evitam as complicações sexuais e psicológicas atribuídas à histerectomia<sup>82</sup>.

Calcula-se que se tenham efectuado, até 1998, nos EUA, 35-40 000 miomectomias anuais<sup>83</sup>.

**c) Comparando os resultados e custos das diversas técnicas,** BRODER *et al* (2000)<sup>74</sup> consideram que tanto a miomectomia como a embolização arterial da artéria uterina têm, a breve prazo, o mesmo grau de alívio sintomatológico (referindo, 90% das doentes, alívio da sintomatologia hemorrágica), sendo igualmente muito semelhantes, na incidência de complicações pós-operatórias, tais como infecção, febre, ou trombo-embolismo... O custo médio de uma histerectomia no EUA, ronda os 6 000 USD, e o da miomectomia, 5 000 USD.

Comparando as **taxas de mortalidade**, o risco por histerectomia (11/10 000) ou por embolização arterial uterina (1/1 500) é bastante discrepante<sup>74</sup>.

Segundo informação recentemente cedida pelo Prof. J. Martins Pisco<sup>84</sup>, até à data, apenas estão descritos 5 casos de morte após embolização arterial uterina, contando-se mais de 200 000 casos de sucesso terapêutico por esta técnica.

---

<sup>81</sup> KJ CARLSON *et al* (1993)

<sup>82</sup> MS BRODER (2000)

<sup>83</sup> NCHS, 1998 – citado por MS BRODER, 2000

<sup>84</sup> Por informação oral, gentilmente prestada em Junho de 2008

### **2.2.3.3 – Coagulação bipolar laparoscópica de vasos uterinos:**

É uma técnica laparoscópica proposta em Taipé por R. LIU (2001) e revista por Y-J CHEN (2003), como alternativa segura e eficaz às técnicas de miomectomia ou histectomia, na terapêutica dos fibromiomas uterinos.

Em termos técnicos, procede-se a uma pequena incisão vertical numa área de acesso triangular definida entre o ligamento redondo, a artéria ilíaca externa e o ligamento útero-sagrado. Uma vez afastado o uretero e isolada a artéria uterina, esta é puncionada sob visualização laparoscópica. Por meio de fórceps bipolar, coagulam-se os pontos anastomóticos entre a artéria uterina e a artéria ovárica, evitando a lesão térmica do ovário e da tuba uterina<sup>85</sup>.

O internamento hospitalar é, em média de 2 dias, sendo as doentes medicadas com anti-inflamatórios não-esteróides.

Foram descritos 15/36 (41,5%) casos de gravidez, não complicada, estando os casos de miomas com dimensão superior a 3cm, associados a partos precoces ou cesarianas<sup>86</sup>.

---

<sup>85</sup> R LIU (2001)

<sup>86</sup> Y-J CHEN (2003)

## **2.3- EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL UTERINA:**

### **2.3.1 – Objectivos:**

A técnica de embolização de partículas na artéria uterina foi introduzida 1979 por HEASTON para terapêutica de hemorragias massivas pós-parto e, mais tarde, adoptada por RAVINA como técnica adjuvante na preparação de miomectomias, para redução prévia da dimensão dos focos miomatosos<sup>87</sup>.

Desde as primeiras utilizações desta técnica, no final do séc. XX, tem-se vindo a modificar o âmbito terapêutico. Os objectivos passaram da total oclusão dos ramos arteriais uterinos, para o objectivo de reduzir os focos de hipervascularização dos fibromiomas por diminuição do fluxo arterial distal<sup>88</sup>.

Calcula-se terem sido efectuadas no EUA, em 1996, 50 embolizações arteriais uterinas, mais de 800 em 1998, verificando-se um aumento exponencial da aplicação desta técnica, desde 2000<sup>89</sup>.



**Fig.34 – Angiografias de subtracção digital do útero de doente portuguesa, efectuadas antes e após embolização arterial de mioma uterino intramural dir. (Gentilmente cedidas pelo Prof. J. Martins Pisco e pelo Dr. T. Bilhim, Maio de 2008)**

<sup>87</sup> L BRUNEREAU *et al* (2000)

<sup>88</sup> S.DE BLOK *et al* (2003)

<sup>89</sup> MS BRODER (2000)

### 2.3.2 – Técnica:

#### a) Avaliação imagiológica dos fibromiomas:

O desenvolvimento da corrente intervencionista em imagiologia foi ocorrendo em paralelo com o desenvolvimento e aperfeiçoamento das modernas técnicas de imagiologia, tais como a Tomografia Computorizada (TC) ou a Ressonância Magnética (RM).

Actualmente, a RM permanece como a melhor técnica de avaliação pré-operatória.

A fluoroscopia de subtracção digital permite avaliar, em tempo real, o estado dos focos miomatosos antes, durante, e após a embolização da artéria uterina com micro-partículas.

São considerados factores de boa resposta à embolização arterial a hiperdensidade das imagens de fibromiomas por RM<sup>90</sup>.

#### b) Via de acesso:

L BRUNEREAU *et al* (2000)<sup>1</sup> propõem a artéria femoral direita como via de acesso preferencial, para cateterização da artéria ilíaca interna, permitindo o mapeamento arterial por injeção de contraste iodado<sup>91</sup> e visualização fluoroscópica, primeiro da artéria uterina esquerda e depois, da direita.

Consideram que a cateterização bilateral das artérias uterinas implica o uso de maior variedade de cateteres e guias. O acesso unilateral, pelos ramos anteriores das artérias ilíacas internas (hipogástricas), permite a cateterização primeiro da artéria uterina contralateral e depois, ipsilateral, com menores custos e uma percentagem de sucessos de 84%<sup>48</sup>.

#### c) Escolha do material de embolização arterial:

Os produtos mais utilizados, desde o advento desta técnica, nos países ocidentais, têm sido as partículas de Álcool Polivinílico (PVA), de diâmetro padronizado, sendo o nível de embolização obtida, pouco dependente do tamanho das partículas, segundo S.DE BLOK *et al* (2003).

---

<sup>90</sup> E AVNI e C WINANT (2001)

<sup>91</sup> Iobitridol

Mais recentemente, tem vindo a ser experimentada a técnica de embolização com Embosferas, microsferas tris-acrílicas, embebidas em gelatina<sup>92;93;94</sup>. Por entrevista pessoal com JB SPIES, numa visita ao Departamento de Radiologia de Intervenção da Universidade de Georgetown em Washington em 2005, este referiu-nos a possibilidade de impregnar as embosferas com substâncias como antibióticos ou agentes quimioterapêuticos de acção local<sup>95</sup>.

No Japão, perante as dificuldades de aquisição de partículas de PVA, T KATSUMORI *et al* (2002) estudaram os resultados a médio prazo de uma série de 60 doentes, tratadas por embolização arterial de partículas de esponja de gelatina absorvente, material correntemente empregue para hemostase, utilizado com segurança em cirurgia, há cerca de 50 anos.

98% das doentes melhoraram a sintomatologia, ao fim de 4 meses, e 100% estavam livres de sintomas ao fim de um ano, sendo interessante o facto de se poderem embeber as partículas de esponja absorvível com produtos como material de contraste ou antibióticos, prevenindo assim complicações sépticas<sup>96</sup>.

J PELAGE *et al* (2000), comparando a eficácia da embolização arterial uterina com PVA e Embosferas, verificaram maior número de complicações isquémicas uterinas, nas doentes tratadas com PVA e bons resultados em 19 das 20 doentes tratadas com embosferas<sup>30</sup>.

#### **d) Dimensão das partículas:**

S DE BLOK *et al* (2000) consideram que as partículas de PVA com diâmetros entre 300 e 700 µm são as mais recomendáveis, uma vez que a embolização de partículas com diâmetros inferiores a 300 µm acarreta maior risco de acidentes isquémicos uterinos. Não se conhece ainda o diâmetro ideal para utilização de *embosferas*<sup>97</sup>. T KATSUMORI *et al* (2002)

---

<sup>92</sup> L DEMCO *et al* (1994)

<sup>93</sup> J PELAGE *et al* (2000)

<sup>94</sup> JB SPIES *et al* (2001)

<sup>95</sup> J. WANG *et al* (2003) preconizam a embolização arterial de miomas submucosos com embosferas embebidas em *dextrano*.

<sup>96</sup> T KATSUMORI *et al* (2002)

<sup>97</sup> S DE BLOCK (2002)

têm utilizado, com sucessos terapêuticos próximos de 100%, partículas de esponja de gelatina absorvente, com diâmetros médios entre os 500 e os 1000µm.

#### **e) Terapêutica adjuvante:**

##### **▪ Anestesia:**

A técnica pode ser efectuada sob anestesia epidural, seguida de anestesia local da região inguinal, ou então sob anestesia geral<sup>98</sup>.

##### **▪ Analgesia:**

Durante a embolização arterial de miomas uterinos, a injeção de 30 mg de Morfina pode aliviar as queixas álgicas inerentes ao procedimento.

Após embolização, aliviam-se os sintomas com *Paracetamol* injectável, nas primeiras 24 horas, tendo as doentes alta hospitalar, medicadas com Paracetamol por via oral, em ambulatório.

##### **▪ Antibioterapia:**

A maioria dos autores advoga a utilidade da antibioterapia profilática com Cefalosporinas ou Amoxicilina, previamente à angiografia e mantida alguns dias após a alta hospitalar<sup>99;100</sup>.

### **2.3.3 – Selecção dos doentes/causas de insucesso:**

JL RAVINA *et al* (1997) referem uma taxa de insucessos terapêuticos em 11% dos casos de embolização arterial uterina por fibromiomas; RL WORTHINGTON-KIRSH *et al* (1998), em 4% dos casos e L.BRUNEREAU *et al* (2000), de apenas 3%, com recorrência de fibromiomas em apenas um dos casos estudados.

Com o aumento da casuística de embolizações arteriais uterinas, começam-se já a definir as causas de insucesso provável e os critérios de exclusão da técnica.

---

<sup>98</sup> Por entrevista pessoal, o Prof. J.MARTINS PISCO referiu-nos ainda a possibilidade de utilização da acupunctura neste campo, com sucesso.

<sup>99</sup> L BRUNEREAU *et al* (2000)

<sup>100</sup> MS BRODER *et al* (2002)



S. DE BLOK *et al* (2003) consideram como principais causas de insucesso terapêutico, a coexistência de adenomiose, espasmos da artéria uterina e variações anatómicas da vascularização uterina, com estabelecimento de circuitos colaterais de vascularização dos focos de miomas. Os mesmos autores e L.BRUNEREAU *et al* (2000) assinalam os seguintes principais critérios de exclusão de candidatas à técnica de embolização arterial:

- Alergia aos produtos de contraste;
- Infecção pélvica activa;
- Massas anexiais ou pélvicas, não diagnosticadas<sup>101</sup>;
- Prolapso uterino;
- Fibromiomas pedunculados, pelo risco de torção e expulsão vaginal;
- O crescimento rápido de miomas pode ser indicativo de transformação sarcomatosa (raro)

### 2.3.4 – Complicações:

**a) Complicações inerentes à técnica de cateterismo arterial:** Têm vindo a ser descritas complicações como dissecação da íntima da artéria ilíaca (resolvida por colocação de *stent* arterial) ou perfuração arterial (resolvida por administração de esponja absorvente hemostática)<sup>102</sup>.

**b) Anastomoses arteriais:** Calcula-se em cerca de 10%, o aporte de fluxo sanguíneo pela artéria ovárica à parede uterina. O fluxo de sangue adicional, com origem na artéria ovárica é frequente causa de insucesso da técnica de embolização arterial uterina, pelo que MM BARTH e JB SPIES advogavam, em 2003, a embolização da artéria ovárica, como suplemento da embolização da artéria uterina, na terapêutica dos fibromiomas, em doentes que não desejem mais engravidar<sup>103</sup>.

BASILE e LUPATELLI (2004) referem a classificação angiográfica de RAZAVI (2002) das anastomoses útero-ováricas em 3 tipos, sendo o tipo I correspondente a anastomose antes do suprimento sanguíneo dos miomas, pelo segmento tubo-ovárico da artéria uterina, podendo verificar-se refluxo do produto de embolização para a artéria ovárica<sup>104</sup>. EA BRADLEY *et al*

<sup>101</sup> sendo contra-indicação absoluta, os tumores malignos.

<sup>102</sup> L BRUNEREAU *et al* (2000)

<sup>103</sup> MM BARTH , JB SPIES (2003)

<sup>104</sup> BASILE e LUPATELLI (2004)

(1988)<sup>105</sup> relataram um caso de amenorreia por insuficiência ovárica, após embolização arterial uterina, sendo frequentes os relatos de insuficiência ovárica transitória<sup>106</sup>.

**c) Síndrome pós-embolização:** Em 40% dos casos, são esperadas queixas auto-limitadas de dores abdominais, febre e leucocitose na 1ª semana após embolização arterial uterina<sup>107</sup>. A intercorrência mais frequente consiste em náuseas e vômitos logo no dia do procedimento.

**d) Sépsis:** O principal risco da embolização arterial uterina é a ocorrência tardia de infecções genito-urinárias graves, uma vez que os focos necrosados de miomas são um meio ideal para desenvolvimento de agentes infecciosos<sup>108</sup>. A pielonefrite complicada por septicemia pode ser causa de morte pós-embolização<sup>40;109</sup>.

Diversos autores recomendam a manutenção da antibioterapia profilática, por vários dias após embolização arterial<sup>41</sup>, tendo-se actualmente conseguido uma redução substancial do risco de sépsis, que constitui uma raridade, em 2008.

**e) Trombo-embolismo:** Estão descritos casos de trombo-embolismo pulmonar pós-embolização<sup>40</sup>.

**f) Lesões isquêmicas do útero:** Cerca de 2-8% das doentes sofrem lesão isquêmica aguda do útero, necessitando de histerectomia, após embolização arterial uterina<sup>110</sup>.

**g) Fertilidade/gravidez, pós-embolização:** Y-J CHEN (2003) verificou um índice de 41,6% de gravidez subsequente a terapêutica de fibromiomas com coagulação bipolar laparoscópica de vasos uterinos. JP PELAGE e WJ WALKER (2002) calculam essa incidência em cerca de 38% das mulheres sexualmente activas, tratadas por embolização arterial uterina por fibromiomas<sup>111</sup>.

---

<sup>105</sup> EA BRADLEY *et al* (1988)

<sup>106</sup> S DE BLOCK *et al* (2003)

<sup>107</sup> S DE BLOCK *et al* (2003)

<sup>108</sup> L BRUNEREAU *et al* (2000)

<sup>109</sup> A VASHISHT *et al* (1999)

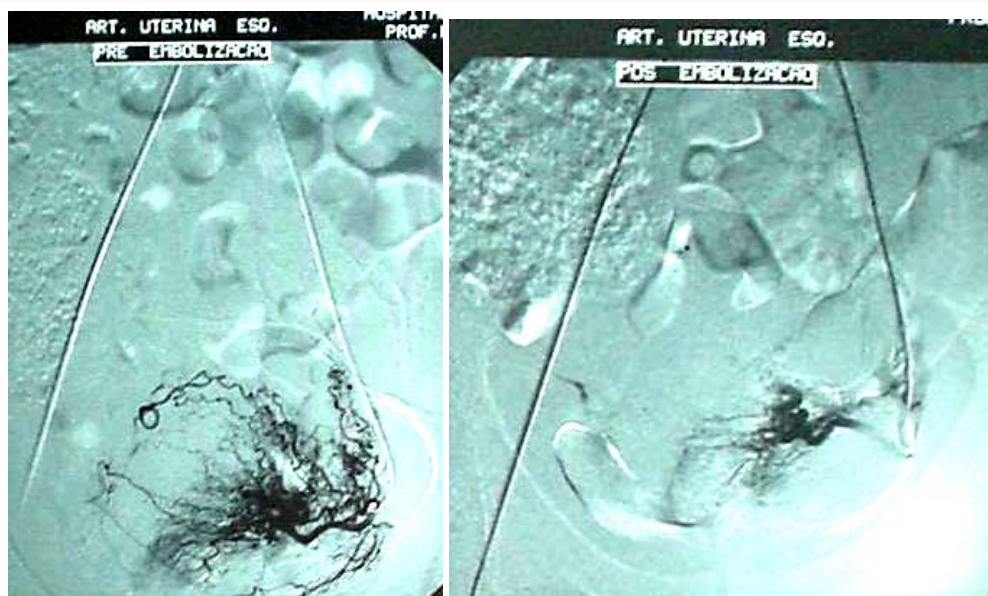
<sup>110</sup> ABBARA S *et al* (1999)

<sup>111</sup> PELAGE JP, WALKER WJ (2002)

### **2.3.5 – A técnica de embolização arterial em Portugal:**

No nosso País, desde a década de 1980, o Prof. J.MARTINS PISCO tem vindo a dedicar-se às técnicas de embolização arterial para terapêutica de situações clínicas diversas, em largas séries de doentes, em variadas localizações orgânicas, como por exemplo a nível torácico<sup>112</sup>, ou pélvico<sup>113</sup>.

No campo da embolização arterial de fibromiomas uterinos (Fig.34), conta já uma das mais extensas séries de resultados documentados<sup>114</sup>.



**Fig. 35 – Angiografias de subtracção digital da artéria uterina esq. de doente portuguesa, efectuada antes e após embolização arterial de mioma uterino intramural** (Gentilmente cedidas pelo Prof. J. Martins Pisco e pelo Dr. Tiago Bilhim, Maio de 2008)

Para além da embolização arterial de fibromiomas uterinos, tem igualmente vindo a alargar a técnica de embolização vascular a outras patologias pélvicas, como por exemplo a escleroterapia de varicocelo da veia ovárica<sup>115</sup>.

Tivemos o privilégio de o entrevistar e observar o seu trabalho no Hospital de S.Luiz, em Lisboa, em Maio de 2008.

<sup>112</sup> PISCO JM *et al* (1993); PISCO JM *et al* (1994);

<sup>113</sup> PISCO JM *et al* (1989); PISCO JM *et al* (2001); PISCO JM *et al* (2003);

<sup>114</sup> PISCO JM *et al* (2006)

<sup>115</sup> PISCO JM *et al* (2003); PISCO JM *et al* (2008)



## **Referências bibliográficas:**

ABBARA S, SPIES JB, SCIALLI AR, JHA RC, LAGE JM, NIKOLIC B. Transcervical Expulsion of a Fibroid as a Result of Uterine Artery Embolization for Leiomyomata *Journal of Vascular & Interventional Radiology* 1999Apr;10(4):409-411

AMATO LUSITANO. Centúrias de Curas Medicinais. Trad. Firmino Crespo, Ed. Universidade Nova de Lisboa

ANTIQUA MEDICINA <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/library/wdc-lib/historical/artifacts/antiqua/>

AMBROISE PARÉ Homepage. <http://ambroise.pare.free.fr/>

THE ASHMOLEAN Treasures. Exhibition Guide, supported by Henmans Solicitors, Oxford 2008

AVNI EF, WINANT C. Imaging of fibroid disease and differential diagnosis *UFE 2001 Abstracts*. <http://www.ulb.ac.be/erasme/edu/ufo/congress/2001abstracts.htm>

BAI SW, JANG JB, LEE DO Y, JEONG KA, KIM SK, PARK KH. Uterine arterial embolization for the treatment of uterine leiomyomas. *Yonsei Med J* 2002 Jun;43(3):346-50

BARTH MM, SPIES JB. Ovarian artery embolization supplementing uterine embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Sep;14(9 Pt 1):1177-82.

BASILE A, LUPATTELLI T. Embolization of Uterine Arteries with Type IA Utero-ovarian Anastomoses [letter] *Radiology* 2004;231:923-924.

BASTIAN H, CONROY C. Commentary: Is caesarean section a treatment for medical paranoia? Education and debate *BMJ* 1997, 19 April;314:1187

BERNSTEIN SJ, FISKE ME, McGLYNN EA, GIFFORD DS Hysterectomy – A Review of the Literature on Indications, Effectiveness, and Risks. *Southern California Health Policy Research Consortium*. RAND, 1996 <http://www.rand.org/publications/MR/MR592.2/mr592.2>

DE BLOK S, DE VRIES C, PRINSSSEN HM, BLAAUWGEERS HLG, JORNA-MEIJER LB. Fatal Sepsis after Uterine Artery Embolization with Microspheres *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2003;14:779-784

BOUSSEL P. Présence de Galien. Union Latine d'Éditions, Paris, 1961

BRADLEY EA, REIDY JF, FORMAN RG, *et al.* Transcatheter uterine artery embolization to treat large uterine fibroids. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 235–240

BRODER MS, HARRIS K, MORTON SC, SHERBOURNE C, BROOK RH Uterine Artery Embolization: A Systematic Review of the Literature and Proposal for Research *RAND* 2000 <http://www.rand.org/publications/MR/MR1156/mr1156>

BRODER MS, GOODWIN S, CHEN G, TANG LJ, COSTANTINO MM, NGUYEN MH, YEGUL TN, ERBERICH H. Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 1):864-8.

BRUNEREAU L, HERBRETEAU D, GALLAS S, COTTIER JP, LEBRUN JL, TRANQUART F, FAUCHIER F, BODY G, ROULEAU P. Uterine Artery Embolization in the Primary Treatment of Uterine Leiomyomas: Technical Features and Prospective Follow-up with Clinical and Sonographic Examinations in 58 Patients *AJR. American Journal of Roentgenology* 2000 Nov;175(5):1267-1272

BUTTRAM V, REITER R. Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology and management. *Fertility and Sterility* 1981;36:433–445.

CARLSON KJ, NICHOLS DH, SCHIFF I. Indications for Hysterectomy *The New England Journal of Medicine* 1993;328(12):856-860

CARR I. Some Obstetrical history  
[http://www.umanitoba.ca/outreach/manitoba\\_womens\\_health/hist1.htm](http://www.umanitoba.ca/outreach/manitoba_womens_health/hist1.htm)

CATALDI L; FANOS V Leonardo da Vinci e i suoi studi sul feto umano e sulla placenta. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000;71 Suppl 1:405-6

CHEN YJ, WANG PH, YUAN CC, YANG MJ, YEN YK, LIU WM. Successful pregnancy in a woman with symptomatic fibroids who underwent laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):838-40.

CIANCHI M. Leonardo, The Anatomy. Giunti Gruppo Editoriale, Firenze, 1998

CILLIERS L Vindicianus' Gynaecia and theories on generation and embryology from the Babylonians up to Graeco-Roman times. *Stud Anc Med*. 2004;27:343-67

CONTAMIN R, BERNARD P, FERRIEUX J, *Gynécologie Générale - médicale, physiothérapique, chirurgicale*. Éd. Vigot Frères, Paris, 1977

DEMCO L, GARRY R, JOHNS DA, KOVAC SR, LYONS TL, REICH H. Hysterectomy. Panel discussion at the 22nd annual meeting of the American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL), San Francisco, November 12, 1993. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994 May;1(3):287-95.

DEMELLO AB, PASHLEY HS, ULLMANN EJ Uterine Artery Embolization *AORN Journal* 2001 Apr, 73, 4: 788-814

DIGITAL CLENDELING Rare Text Images. Instruments. Rueff, 587.htm  
[http://clendeling.kumc.edu/dc/rti/reproduction\\_instruments\\_1758\\_rueff1.jpg](http://clendeling.kumc.edu/dc/rti/reproduction_instruments_1758_rueff1.jpg) (acedido em 01-10-2002)

DUMONT M. [Gynecology and obstetrics in Ancient Rome] *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1992 Oct;87(10):493-6, 499-505

ESPERANÇA PINA J.A.R. Microvascularization of the human ovary and uterine tube. in SEMM K, METTLER L. *Human Reproduction – Excerpta Medica, International Congress Séries 551*, 1981, pp.36-46

ESPERANÇA PINA J.A. Circulação Venosa Cardíaca – Estudo anátomo-experimental. Lisboa, 1972

GIMBUTAS M. *The Goddesses and Gods of Old Europe. Myths and Cult Images*. New and updated Edition, University of California Press, Berkeley, 1996.

GREEN MH. Introduction to *The Trotula: A Medieval Compendium of Women's Medicine*, University of Pennsylvania Press, 2001

von HALLER, A. *La Génération, ou Exposition des phénomènes relatifs à cette fonction naturelle*. Traduite de la *Physiologie* de M. de Haller. Chez Des Ventes de la Douée, Librairie, Paris, 1774.

HÄRKKI-SIRÉN P. Laparoscopic hysterectomy.  
<http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/naist/vk/harkki-siren/review.html> (acedido em 01-10-2002)

IFFA; FCAT. *Terminologia Anatomica, International Anatomical Terminology*. Georg Thieme Verlag, 2001

KAMINA P Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. Éditions techniques. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France)*, Gynécologie, 10-A-10, 1993, 28p

KATSUMORI T., NAKAJIMA K., MIHARA T, TOKUHIRO M Uterine Artery Embolization Using Gelatin Sponge Particles Alone for Symptomatic Uterine Fibroids: Midterm Results *Am. J. Roentgenol.*, January 1, 2002; 178(1): 135 - 139.

KROLIKOWSKA B, ZMUDZINSKA E, KOBIERSKI J, MAKAREWICZ H, OLSZEWSKI J. [Co-existence of myoma uteri and pregnancy] *Ginek Pol*. 2002 Apr;73(4):280-3. [artigo em língua polaca, resumo obtido via Medline]

LE DREF O, PELAGE JP, JACOB D. Fibromyomes utérins. Embolisation: pratiques actuelles. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 580-A-10: 1-6. Elsevier SAS, 2005

MAXIMILIANO LEMOS *História da Medicina em Portugal. Doutrinas e Instituições*. Publicações Dom Quixote/Ordem dos Médicos, Lisboa, 1991

MAYEAUX, EJ.JR. The Medicine of Antiquity.  
<http://lib-sh.lsumc.edu/fammed/grounds/grounds.html> (acedido em 01-10-2002)

MERSHMAN F. The Catholic Encyclopedia, Volume XII. Published 1911. New York: Robert Appleton Company. Nihil Obstat, June 1, 1911. Remy Lafort, S.T.D., Censor. Imprimatur. +John Cardinal Farley, Archbishop of New York

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Washington- US Cesarean Section-A brief history National Library of Medicine April 30 - August 31, 1993 (last updated: 27 April 1998)  
<http://www.nlm.nih.gov/exhibition/cesarean/> (acedido em 01-10-2002)

- PALMER R. *Bull Fed. Gynaec.Obstet. Franc.* 1962;14:298. (citado por P Steptoe, 1981)
- PELAGE J, LEDREF O, SOYER P, et al. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology* 2000; 215: 428–431
- PELAGE JP and WALKER WJ Uterine artery embolization for symptomatic fibroids and pregnancy. *J VascInterv Radiol* 2002; 13: S65
- PISCO JM, MARTINS JM, CORREIA MG. Internal Iliac Artery: Embolization to Control Hemorrhage from Pelvic Neoplasms. *Radiology* 1989;172:337-339.
- PISCO JM, CORREIA M, ESPERANÇA-PINA JA, DE SOUSA LA Vasa vasorum changes following stent placement in experimental arterial stenoses. *J Vasc Interv Radiol.* 1993 Mar-Apr;4(2):269-73.
- PISCO JM, CORREIA M, ESPERANÇA-PINA JA, DE SOUSA LA Changes in the vasa vasorum following percutaneous transluminal angioplasty in a canine model of aortic stenosis *J Vasc Interv Radiol.* 1994 Jul-Aug;5(4):561-6.
- PISCO JM, CAPITÃO LM, BRANCO JC, WELLENKAMP E. Endovascular treatment of iliac artery aneurysm. *Acta Médica Portuguesa* 2001; 14(4):419-22.
- PISCO JM, ALPENDRE J, SANTOS DD, JORGE R, ALBINO JP, MENESES JD. Sclerotherapy of female varicocele. *Acta Médica Portuguesa* 2003;16(1):9-12.
- PISCO JM, CASTAÑO J, DUARTE M, GUERRA A, MONTEIRO MM, HENRIQUES H, SANTOS DD, BICHO C, PIRES FM, BRANCO J. Embolização das Artérias Uterinas nos Fibromiomas. Resultados Iniciais e a Médio Prazo. *Revista de Obstetrícia e Ginecologia* 2006: 177-201
- PISCO JM; BILHIM T; CAPITÃO LM; MENESES JD; ALBINO JP; BRANCO J. Escleroterapia do varicocele da veia ovárica: resultados a curto e longo prazo. *Acta Obstet Ginecol Port* 2008;2(1):5-11
- RAVINA JH, BOURET JM, CIRARU-VIGNERON N, REPIQUET D, HERBRETEAU D, AYMARD A, et al. [Recourse to particular arterial embolization in the treatment of some uterine leiomyoma.] *Bull Acad Natl Med* 1997;181:233-436.
- REEVES C. *Egyptian Medicine*, Shire Egyptology Series; Nº.15 Shire Publications Ltd, 2001.
- RICE JP, KAY HH, MAHONY BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet.Gynecol.* 1989; 160:121
- RICON-FERRAZ A. Resenha Histórica Sobre a Operação Cesariana. *Arquivos de Medicina* 2004;18(4): 166-168
- SAMPSON J. The blood supply of uterine myomata. *Surg Gynecol Obstet* 1912;14:215-34
- SANDARS NK. *Prehistoric Art in Europe*, Yale University Press/Pelican History of Art, 2<sup>nd</sup> Ed., 1995.
- SAUNDERS JB, O'MALLEY CD. The Illustrations from the Works of Vesalius. Dover Publications, New York, 1973
- SEMM K, METTLER L. *Human Reproduction – Excerpta Medica, International Congress Séries 551*, 1981
- SPIES JB, BENENATI JF, WORTHINGTON-KIRSCH RL, PELAGE JP. Initial Experience with Use of Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine Artery Embolization for Leiomyomata *Journal of Vascular & Interventional Radiology* 2001 Sep;12(9):1059-1063
- STEPTOE P. *Endoscopic Techniques of female sterilization.* In SEMM K, METTLER L. *Human Reproduction – Excerpta Medica, International Congress Séries 551*, 1981
- STEWART EA, NOWAK RA Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Human Reproduction Update* 1996, Vol.2, No. 4 pp. 295-306
- THIEME *Terminologia Anatomica, International Anatomical Terminology*, Thieme Verlag, 2001
- TIME, LIFE. *Vida e Sociedade nas margens do Nilo – Egípto 3050-30 a.C.* Editorial Verbo, Lisboa 2001
- VASHISHT A, STUDD J, CAREY A, BURN P. Fatal septicaemia after fibroid embolisation. [Letter] *Lancet* 1999;354:307-8.



VASHISHT A, STUDD JWW, CAREY AH, McCALL J, BURN PR, HEALY JC, SMITH JR. Fibroid Embolisation: A Technique Not Without Significant Complications *British Journal of Obstetrics and Gynecology* September 2000; 107: p.1166-1170

WALKER WJ, PELAGE JP, SUTTON C. Fibroid Embolization *Clinical Radiology* May 2002; 57(5): p.325-331

WALKER WJ, PELAGE JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG*. 2002 Nov;109(11):1262-72.

WALOCHA JA<sup>1,4</sup>, LITWIN JA<sup>2</sup>, MIODOSKI AJ<sup>3</sup> Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy *Human Reproduction*, 2003;18(5):1088-1093

WANG Jie, ZHANG Guoying, SHI Haibin, FENG Yaoliang, WANG Weidong WANG Yongli and LIU Jiayin Dextran uterine artery embolization to treat fibroids *Chin Med J* 2002;115(8):1132-1136

WARNER P, CRITCHLEY HOD, LUMSDEN MA, CAMPBELL-BROWN M, DOUGLAS A, MURRAY G. Referral for menstrual problems: cross sectional survey of symptoms, reasons for referral, and management. *BMJ* 2001Jul;323:24-28

WATSON GM, WALKER WJ. Uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic fibroids in 114 women: reduction in size of the fibroids and women's views of the success of the treatment. *BJOG*. 2002 Feb;109(2):129-35.

WECKER JE. História da Anatomia Humana. Copyright by Anatomia Humana 2002®  
<http://www.histanatomia.hpg.ig.com.br/index.htm>

WIKIPEDIA History of Anatomy. *History of anatomy in ancient times*.  
<http://www.wikipedia.org/wiki/>; (accedido on line, a 1 de Dezembro de 2006)

WONG GCH, MUIR SJ, LAI APW, GOODWIN SC. Uterine Artery Embolization: A Minimally Invasive Technique for the Treatment of Uterine Fibroids *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* May 2000; 9(4):357-62

WORTHINGTON-KIRSCH RL, POPKY GL, HUTCHINS FL. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response. *Radiology* 1998;208:625-9.

WORTHINGTON-KIRSCH RL. Anatomy of the uterine artery. *AJR Am J Roentgenol* 2000 Jan;174(1):258

WORTHINGTON-KIRSCH RL, ANDREWS RT, SISKIN GP, SHLANSKY-GOLDBERG R, LIPMAN JC, GOODWIN SC, BONN J, HOVSEPIAN DM. II. Uterine fibroid embolization: Technical aspects. *Tech Vasc Interv Radiol* 2002 Mar;5(1):17-34

YOUNGERMAN-COLE S Uterine fibroid embolization (UFE)  
<http://my.webmd.com/encyclopedia/article/1838.50459> (accedido em 01-10-2002)

ZHOU SK, LI SB, ZHANG HW. [Interventional therapy in the treatment of hysteromyoma] *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2003 Feb 28;28(1):79-82



Venus de LESPUGUE, paleolítico, Riveaux,  
Dordogne, cc.25000 a.C.



## ***II. ANGIOMORFOLOGIA UTERINA:***

1. <u>Materiais e técnicas de estudo</u> .....	pg. 61
1.1- Útero humano	61
1.2- Técnicas de estudo	64
2. <u>Estratificação vascular uterina</u> .....	pg.69
2.1- <u>Túnica serosa</u> .....	71
2.1.1- Lâmina visceral	71
2.1.2- Lâmina parietal	72
2.1.3- Origem, trajecto e relações da artéria uterina	75
2.2- <u>Túnica muscular</u> .....	pg.87
2.2.1- Camada muscular do corpo uterino	87
2.2.2- Camada muscular do colo	91
2.2.3- Vasos do miométrio	93
2.3- <u>Túnica mucosa</u> .....	pg.113
2.3.1- Estrutura anatómica	114
2.3.2- Vasos do endométrio	115
2.3.3- Variação fisiológica da estrutura e vascularização uterina	
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	pg.161



*Vénus sonhadora* de Malta, cc. 3000 a.C.

## **1- MATERIAL E TÉCNICAS DE ESTUDO:**

Os investigadores e técnicos do Laboratório de Anatomia e Cirurgia Experimental do Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa dedicam-se, desde há várias dezenas de anos, à investigação e aperfeiçoamento das técnicas de estudo da vascularização e microvascularização dos diversos órgãos.

### **1.1 – Obtenção de Úteros humanos:**

Um dos principais desafios colocados pelo estudo da Anatomia do útero é certamente o da obtenção de espécimes humanos (Fig.36), de acordo com os princípios éticos e legais estabelecidos. Cerca de metade dos indivíduos nascem sem útero e, dos restantes, sabemos, por dados oficiais datados de 1993, que mais de 60% das mulheres com mais de 50 anos terão já sido hysterectomizadas e/ou manipuladas cirurgicamente<sup>116</sup>.



**Fig.36** – Útero humano de 27 anos de idade, observado após injeção vascular de produto contrastado, dissecação e fixação em formaldeído.

Ficou estabelecido, desde Março de 2007, um protocolo de colheita de úteros humanos, com o Serviço de Tanatologia de Lisboa do Instituto Nacional de Medicina Legal, sendo garantida a consulta do Registo Nacional de Não-dadores ("RENDA")<sup>117</sup>, previamente a qualquer colheita de órgãos.

<sup>116</sup> CARLSON, 1993

<sup>117</sup> Decreto-Lei Nº 273/99, de 22 de Junho

Foram aproveitados para estudo angiomorfológico, todos os úteros humanos disponibilizados pelo Instituto de Medicina Legal de Lisboa, entre os meses de Junho e Dezembro de 2007.

Perante as dificuldades e a escassez de espécimes disponíveis para estudo (25 úteros em cerca de 600 autópsias efectuadas), optámos desde o início dos trabalhos, por "rentabilizar" o estudo de cada espécime colhido no *I.M.L.*, analisando cada um por mais de uma das técnicas seleccionadas. Assim, para além da observação e fotografia macroscópica de todos os úteros humanos, e após estudo inicial dos primeiros seis, por diafanização, optámos pelo prosseguimento do estudo com duas técnicas em cada caso: aplicando a técnica de injeção vascular e diafanização para o estudo do parênquima e a de injeção-corrosão-fluorescência para o pedículo vascular. Completámos esse trabalho com preparação de três órgãos por injeção-corrosão, para observação em microscopia electrónica de varrimento e pela técnica de injeção-corrosão-fluorescência com adição de pigmentos diferentes para artérias e veias, tanto do pedículo vascular, como dos ramos primários, nos últimos seis casos.

Graças a este procedimento, conseguimos, no estudo de 25 casos humanos, como dedutível do quadro seguinte, uma casuística de:

- 40 artérias uterinas, por observação, fotografia<sup>118</sup> e obtenção de moldes vasculares por corrosão-fluorescência, para análise macroscópica da origem e trajecto da artéria<sup>119</sup>;
- 14 espécimes de úteros humanos preparados pela técnica de injeção vascular e diafanização, para análise microscópica da ramificação e estratificação vascular uterina, por observação em lupa estereoscópica;
- 3 espécimes de úteros humanos, preparados pela técnica de injeção-corrosão, para observação em microscopia electrónica de varrimento, e análise das redes capilares.

---

<sup>118</sup> No primeiro caso (H1), observámos o órgão *in situ* e os procedimentos de colheita cadavérica, para orientação e planeamento dos procedimentos futuros de cateterização vascular. Proporcionou a selecção de fotografias macroscópicas, incluídas no capítulo de Paramétrio e Ligamentos largos.

<sup>119</sup> O caso 22 (HP22) corresponde a um cadáver de 68 anos, com antecedente clínico de histerectomia, em que aproveitámos o pedículo vascular para estudo pela técnica de injeção-corrosão-fluorescência e inclusão na análise casuística da origem da artéria uterina.

<u>Código</u>	<u>Idade</u>	<u>Data de Preparação</u>	<u>Técnica(s) utilizada(s)</u>
<b>HI</b>	66	05.12.06	Observação <i>in situ</i>
<b>HD2</b>	76	14.06.07	Diafanização
<b>HD3</b>	82	27.06.07	Diafanização
<b>HD4</b>	72	19.07.07	Diafanização
<b>HD5</b>	52	20.07.07	Diafanização
<b>HD6</b>	79	18.08.07	Diafanização
<b>HD7</b>	89	11.09.07	Diafanização
<b>HDP8</b>	56	14.09.07	Diafanização+ Corrosão/Fluorosc.
<b>HDP9</b>	27	19.09.07	Diafanização+ Corrosão/Fluorosc.
<b>HDP10</b>	64	20.09.07	Diafanização+ Corrosão/Fluorosc.
<b>HDP11</b>	55	20.09.07	Diafanização+ Corrosão/Fluorosc.
<b>HP12</b>	82	24.09.07	Corrosão/Fluorescência
<b>HM13</b>	53	01.10.07	Corrosão/MEV
<b>HP14</b>	67	01.10.07	Corrosão/Fluorescência
<b>HD15</b>	46	08.10.07	Diafanização
<b>HM16</b>	61	08.10.07	Corrosão/MEV
<b>HP17</b>	76	09.10.07	Corrosão/Fluorescência
<b>HD18</b>	20	10.10.07	Diafanização+ Corrosão/Fluorosc.
<b>HD19</b>	59	10.10.07	Diafanização+ Corrosão/Fluorosc.
<b>HM20</b>	27	18.10.07	Corrosão/MEV
<b>HD21</b>	27	06.11.07	Diafanização+ Corrosão/Fluorosc.
<b>HP22</b>	68	21.11.07	Corrosão/Fluorescência ( <u>Histerectomia</u> )
<b>HP23</b>	55	22.11.07	Corrosão/Fluorescência
<b>HP24</b>	68	22.11.07	Corrosão/Fluorescência
<b>HP25</b>	80	29.11.07	Corrosão/Fluorescência

**QUADRO I - Espécimes humanos preparados no Laboratório de Anatomia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa**

## 1.2- Técnicas de Estudo:

O projecto de investigação experimental adaptou-se plenamente às diversas técnicas de estudo correntemente utilizadas no Laboratório de Anatomia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas:

### ➤ 1.2.1- Técnica de dissecação e injeção vascular:

Aperfeiçoada desde a Antiguidade, a dissecação cadavérica, seguida de simples observação dos órgãos e estruturas é a técnica fundamental dos estudos anatómicos.

O complemento da injeção vascular de diversas substâncias com adição de pigmentos variados e/ou radiopacos, tal como preconizado pela Escola Anatómica Portuguesa desde há mais de um século, proporciona avanços no estudo da angioarquitetura dos órgãos, pois permite a observação e descrição do trajecto e relações dos vasos arteriais e venosos, e subsequente estudo macroscópico.

### ➤ 1.2.2- Diafanização:

A técnica de diafanização ou transparentização (*clearing*), tal como originalmente proposta por SPALTEHOLTZ<sup>120</sup>, no início do século XX, modificada e aprimorada no nosso Departamento<sup>121</sup>, permite a observação por transparência, do órgão na sua integridade e tem sido de extrema utilidade para o estabelecimento dos padrões macrovasculares (Fig.37). Por meio da observação em lupa estereoscópica (Lupa *MEIJI EMZ-13TR Techno*, acoplada a câmara digital *OLYMPUS C5060WZ*) das peças transiluminadas, obtemos pequenas ampliações (de 10x a 50x) que nos permitem o estudo inicial dos padrões microvasculares e fotografia;

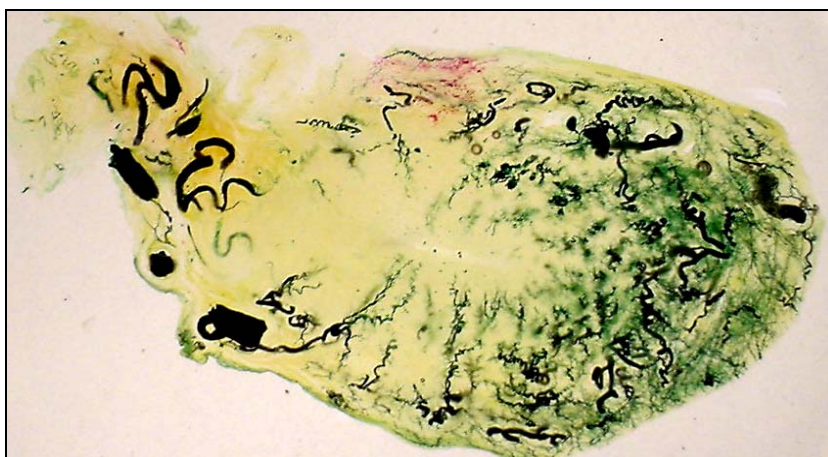
---

<sup>120</sup> SPALTEHOLTZ W, 1927; WILSON, 1924

<sup>121</sup> GOYRI O'NEILL, 1984; ESPERANÇA PINA, 1995

Após injeção vascular de substância como o *MICROPAQUE®* ou gelatina com adição de corantes, a sequência técnica correntemente aplicada no nosso laboratório é a seguinte:

- *Fase de fixação*: fixação dos órgãos em Aldeído Fórmico a 10% (*Formalina*);
- *Fase de branqueamento*: o líquido branqueador é o *Peridrol* (água oxigenada a 130 volumes, diluída a 30%) e imersão do órgão durante 48 horas e renovação por duas vezes.
- *Fase de desidratação*: imersão da peça em *Acetona* com diluições sucessivas de 70°, 80°, 90° e 100°, com passagens de 24 a 48 horas, até completa desidratação dos tecidos, sendo em geral, a última passagem por acetona efectuada em câmara de vácuo.
- *Fase de clarificação*: imersão no líquido clarificador de Spalteholtz, modificado (salicilato de metilo e benzoato de benzilo, em proporções variáveis, de 50:50 ou de 3:2), de modo a obter um completo esclarecimento do órgão<sup>122</sup>.



**Fig.37** – Rede vascular do útero humano de 53 anos, observada por secção transversal após injeção arterial de *Micropaque®*, diafanização e observação sob transiluminação

<sup>122</sup> Variando a percentagem relativa dos constituintes, e o ângulo de incidência dos raios luminosos, conseguimos melhor evidenciar diversos aspectos, consoante o pormenor em análise, como se pode verificar por análise comparativa das imagens 67-68 e 76-77.



### ➤ **1.2.3- Técnicas angiográficas:**

Dos resultados obtidos, por ESPERANÇA PINA (1972)<sup>123</sup>, em que após ensaios exaustivos, utilizando várias substâncias radiopacas como o Iodeto de Potássio, o Óxido amarelo ou a suspensão coloidal de Sulfato de Bário “*Micropaque®*”; foi este último o produto seleccionado, por ser constituído por micropartículas de 0,1µm de diâmetro, permitindo a progressão do produto até ao nível dos capilares, para além de ser dotado de boa radiopacidade.

Esta técnica tem facultado um contributo importante ao estudo da distribuição das artérias e veias do órgão permitindo ainda a demonstração e individualização dos territórios vasculares.

No caso específico do útero, G. FARRER-BROWN preconiza a lavagem do leito vascular com solução salina aquecida a 37°C, previamente à injeção de substâncias contrastadas, para obter melhores resultados nos estudos da microvascularização e angioarquitectura capilar<sup>124</sup>.

### ➤ **1.2.4- Técnica de injeção/corrosão/fluorescência:**

Idealizada por Esperança Pina (1972), esta técnica tem sido utilizada para o estudo da disposição dos vasos, observando o seu trajecto e relações. Utiliza-se uma resina acrílica (*Polimetilmetacrilato*, comercialmente conhecido por “*Perspex tensol ®*”), com múltiplas vantagens, de entre as quais o facto de se tratar de um produto líquido com baixa viscosidade que polimeriza por adição do catalizador, o que minimiza a retracção do molde vascular, comparativamente com outros produtos que polimerizam por evaporação do solvente.

A adição à resina acrílica de vários pigmentos fluorescentes é de fácil execução, não alterando as características do polímero, e permitindo obter por irradiação com a luz de *Wood*, imagens fluorescentes de grande

---

<sup>123</sup> ESPERANÇA PINA, J.A., 1972

<sup>124</sup> FARRER-BROWN G. 1970 Jan.

definição e fidelidade, relativamente ao molde vascular, bem como a demonstração fácil e elucidativa da presença ou não de anastomoses.

A Técnica de injeção-corrosão-fluorescência, tem interesse indubitável para demonstração e classificação dos pedículos vasculares e respectivas anastomoses no estudo dos órgãos humanos. Por outro lado, o facto de o polímero de *Perspex tensol 40* não atravessar o leito capilar, facilita a análise da injeção diferenciada por via arterial e venosa.

#### ➤ **1.2.5- Estudo da micro-angioarquitectura:**

Para melhor investigação dos padrões microvasculares e visualização das redes capilares, diversas técnicas têm sido preconizadas e correntemente acessíveis no nosso Laboratório:

##### **1.2.5.1) Técnicas histológicas: (injeção vascular e cortes seriados)**

Permitem, através de cortes seriados, o estudo histológico da vascularização arterial e venosa do órgão. Será necessária em alguns casos, a injeção vascular prévia de resina de silicone “*Biodur s<sub>10</sub>*®” adicionada de endurecedor s<sub>2</sub>, o qual diminui a viscosidade do produto, resultando numa muito melhor progressão até aos capilares.

##### **1.2.5.2) Técnica de microangiografia:**

Após injeção vascular de *Micropaque*®, diluído a 25%, e adicionado a gelatina previamente aquecida, na proporção de 10:1, são efectuados radiogramas das peças. O estudo cuidadoso das películas radiográficas permite seleccionar as regiões do órgão bem preenchidas, para orientação dos cortes de congelação de 200-250µm de espessura. As placas obtidas são estudadas por observação em lupa estereoscópica e microscópio de baixa ampliação.

##### **1.2.5.3) Técnica de microangio-fluorescentografia:**

Permite combinar a injeção de substâncias fluorescentes com a técnica micro-angiográfica e foi descrita por Esperança Pina (1972).

A injeção de substâncias fluorescentes permite um maior rigor de observação, essencialmente em relação ao trajecto dos vasos e à presença ou não de anastomoses.

**1.2.5.4)** A técnica de INJECCÃO VASCULAR com MERCOX®, corrosão e metalização (por *metalizador POLARON SC502*) dos moldes para observação em MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE VARRIMENTO permite coligir um precioso manancial informativo acerca dos padrões da microvascularização uterina.

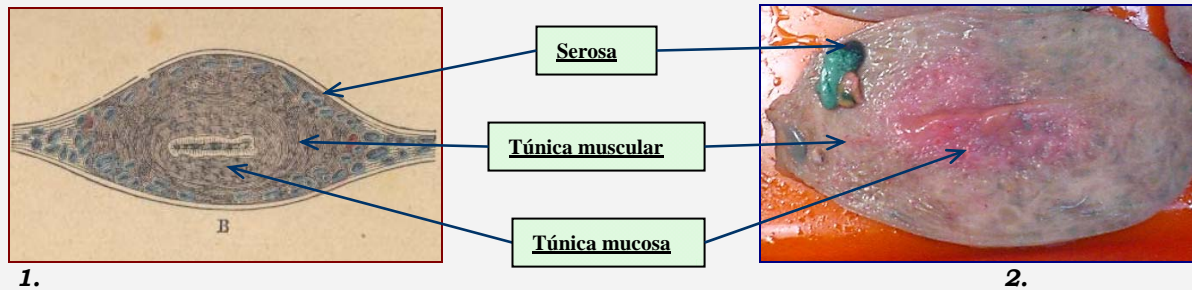
São imagens de rara beleza, as que obtemos pelo microscópio electrónico de varrimento, *JEOL JMS-5410*.

Apesar da muito maior capacidade de resolução, verificámos ser, em geral, suficiente a ampliação de 75-300 vezes para análise fina do tecido vascular uterino. Em raros casos, efectuámos ampliações de 2000 vezes, por exemplo, na pesquisa de sinais de angiogénese a nível do endotélio vascular.

No caso particular da preparação de espécimes humanos para observação em microscopia electrónica de varrimento, verificámos ser proveitosa a utilização de *Hidróxido de Potássio*, como líquido corrosivo, para menor incidência de fracturas e produção de artefactos nos moldes plásticos das redes capilares. Pelo mesmo motivo, foi igualmente proveitosa a introdução de um sistema de lavagem dos moldes plásticos corroídos, por emissão ultrassónica. (*Ultrasonic cleaner®*)

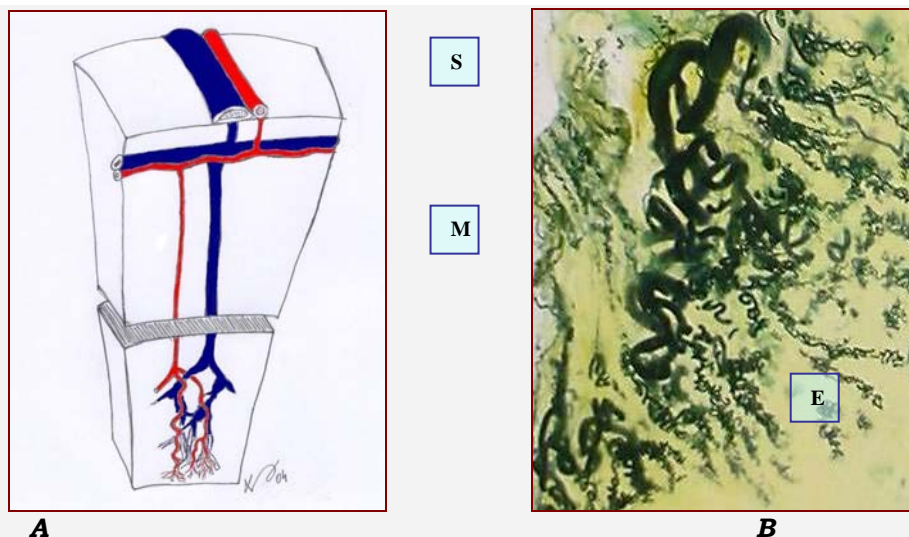
## 2. ESTRATIFICAÇÃO VASCULAR UTERINA:

A parede uterina tem cerca de 1cm de espessura e é constituída por três túnicas: serosa, muscular e mucosa (Fig.38).



**Fig.38 – Estratificação histológica uterina**, observada em secção transversal do corpo do órgão.  
1. Esquema extraído de TESTUT, Anatomie Humaine, Livre X – Appareil Uro-génital, 1911, pg.726;  
2. Secção transversal de útero humano, fotografado após injeção arterial de *Micropaque®*, com adição de corante vermelho pela artéria uterina esq. e de verde, pela veia uterina Dir., dissecação e secção transversal.

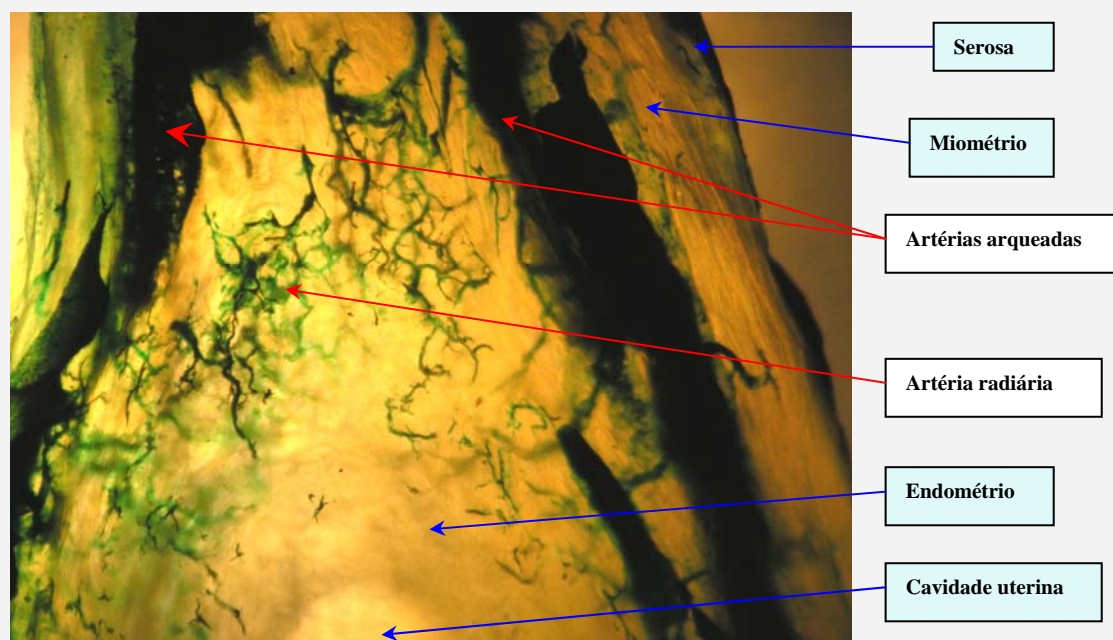
Verifica-se um singular paralelismo entre a estratificação histológica e angiológica do útero (Fig.39)<sup>125</sup> e a hierarquia funcional, regulada pelas cíclicas variações hormonais com origem no estroma ovárico. Cada uma das túnicas da parede uterina possui características histológicas e funcionais específicas e uma angioarquitetura própria, adaptada a essas características funcionais.



**Fig.39 – Estratificação vascular uterina:** A - Representação esquemática da estratificação histológica e vascular do útero ; B – Estratificação vascular de útero humano numa observação em lupa estereoscópica, após injeção arterial de *Micropaque®*, secção transversal e diafanização (x10).[S- serosa; M- muscular; E- mucosa]

<sup>125</sup> Adaptado de VC BUTRAM e RC REITER, 1981

Existe uma dualidade embriológica do desenvolvimento uterino, tendo o endométrio e a zona de junção miométrio-endometrial uma origem celômica, e o miométrio uma origem mesenquimatosa, o que se repercute, em termos patológicos, na taxonomia e histogênese dos tumores uterinos<sup>126</sup>, e que nos parece também justificar o paralelismo entre a estratificação vascular e funcional do órgão.

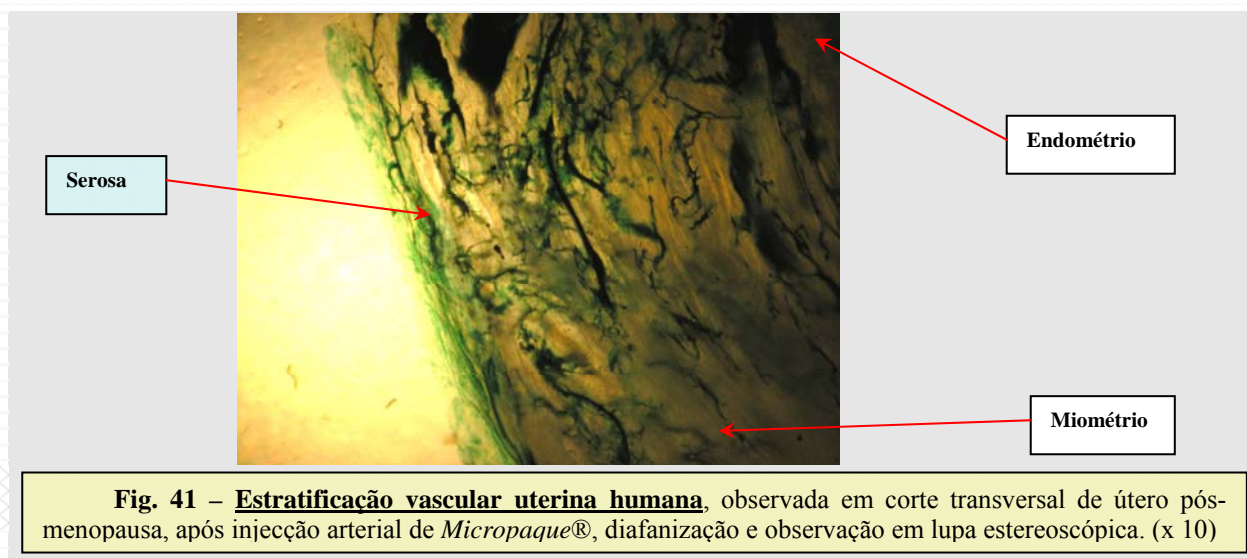


**Fig.40 – Distribuição vascular uterina**, observada em corte transversal da margem hilar do corpo uterino humano de 80 anos, observado em lupa estereoscópica, após injeção arterial de *Micropaque®*, diafanização e transiluminação (x10).

<sup>126</sup> HOANG-NGOC-MINH *et al* (1989)

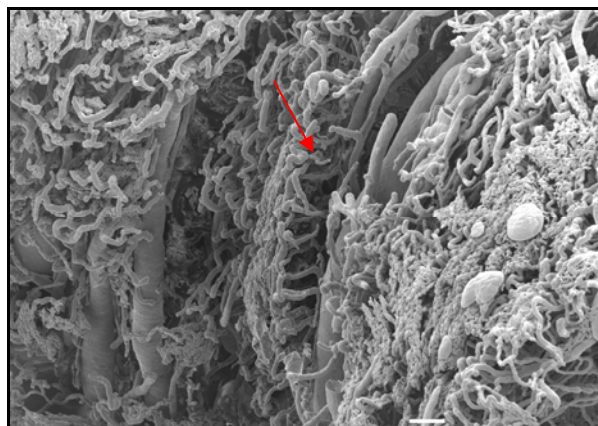
## **2.1- TÚNICA SEROSA:**

A túnica serosa cobre, apenas parcialmente, a parede uterina, sendo constituída por elementos conjuntivos e elásticos, cobertos, por sua vez, pelo epitélio seroso. (Fig.41)



### **2.1.1- Lâmina visceral:**

A lâmina visceral do peritoneu uterino é essencialmente vascularizada por ramos arteriais originados das artérias arqueadas do miométrio, primeiro de direcção centrífuga, radiária, e depois de trajecto circunferencial<sup>127</sup>. É a túnica uterina com maior densidade de vasos linfáticos. As características da rede vascular da túnica serosa foram igualmente por nós analisadas em microscopia electrónica de varrimento em úteros do animal de experiência (Fig.42 e 122-123).



**Fig. 42 – Vascularização da túnica serosa do útero de rato Wistar** observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercor®* e corrosão. (x75; barra - 100µm)

<sup>127</sup> G. FARRER-BROWN *et al* (1970)



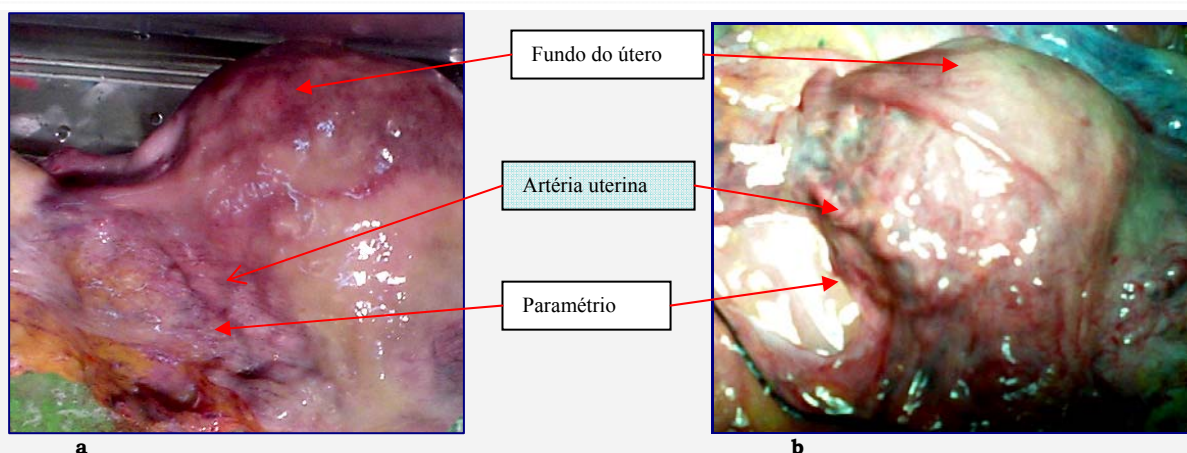
### 2.1.2- Lâmina parietal:

As pregas formadas pela **lâmina parietal** do peritoneu a nível das paredes laterais do útero (*ligamentum latum*) encaminham os pedículos vâsculo-nervosos que a este nível, penetram na espessura da parede uterina. No *segmento intra-ligamentoso*, a artéria uterina fornece ramos para o ligamento largo; cinco a seis ramos longos para o colo do útero; oito a dez ramos curtos para o corpo do útero e um ramo arterial fino, para o ligamento redondo.

#### 2.1.2.1- Paramétrio e ligamentos largos:

A túnica serosa é uma dependência do peritoneu pélvico que cobre apenas parcialmente o útero, a nível do corpo, sendo desigual o revestimento adiante e atrás. O revestimento posterior do órgão é mais completo, reflectindo-se o peritoneu atrás, em direcção ao recto para constituir o recesso rectovaginal e, adiante, em direcção à bexiga, para formar o recesso vesico-uterino, que termina próximo do istmo.

Lateralmente, os dois folhetos de peritoneu destacam-se após revestimento das faces anterior e posterior do órgão, para formar os dois ligamentos largos, constituídos pela reaproximação dos dois folhetos peritoneais entre os quais caminham os elementos dos pedículos vasculonervosos responsáveis pela vitalidade do órgão, envolvidos por uma camada de tecido celular lacho, denominada por TESTUT como tecido paramétrico de VIRCHOW, ou *tecido celular subperitoneal*. (Fig.43)



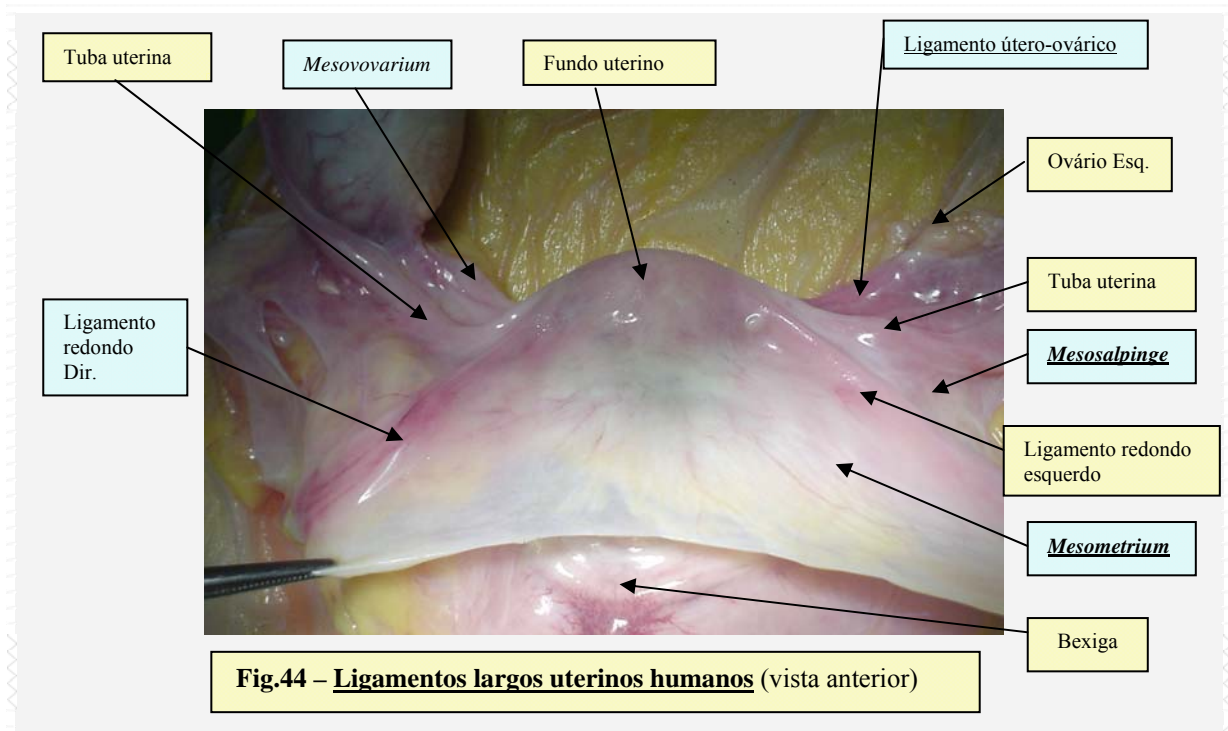
**Fig.43 – Artéria uterina no paramétrio, observada antes (43a) e após (43b) rebatimento do peritoneu.**



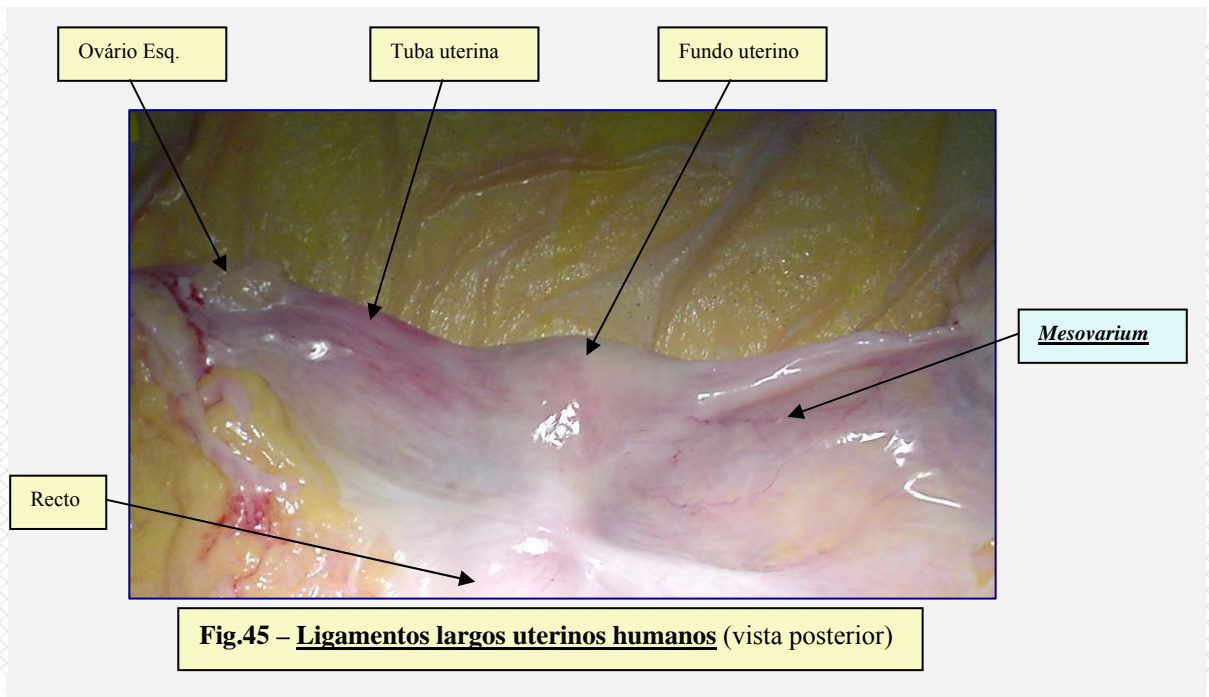
Descrevem-se três porções (anteriormente denominadas de *asas*) em cada ligamento largo, consoante as estruturas anexas do útero que aí imprimem relevo topográfico:

- Mesométrio (asa anterior) (Fig.44) prolonga lateralmente o revestimento da parede anterior do corpo uterino até à elevação marcada pelo ligamento redondo que se destaca do corno uterino em direcção à região púbica;
- Mesosalpinge (asa superior) (Fig.45), elevada superiormente pelo revestimento da tuba uterina, prolonga lateralmente o revestimento peritoneal do fundo uterino, sendo limitada adiante pelo relevo do ligamento redondo e, atrás, pelo relevo do ligamento útero-ovárico.
- Mesovário (asa posterior) (Fig.46), de maiores dimensões e mais inclinado que o mesométrio, é limitado superiormente pelo relevo do ligamento útero-ovárico.

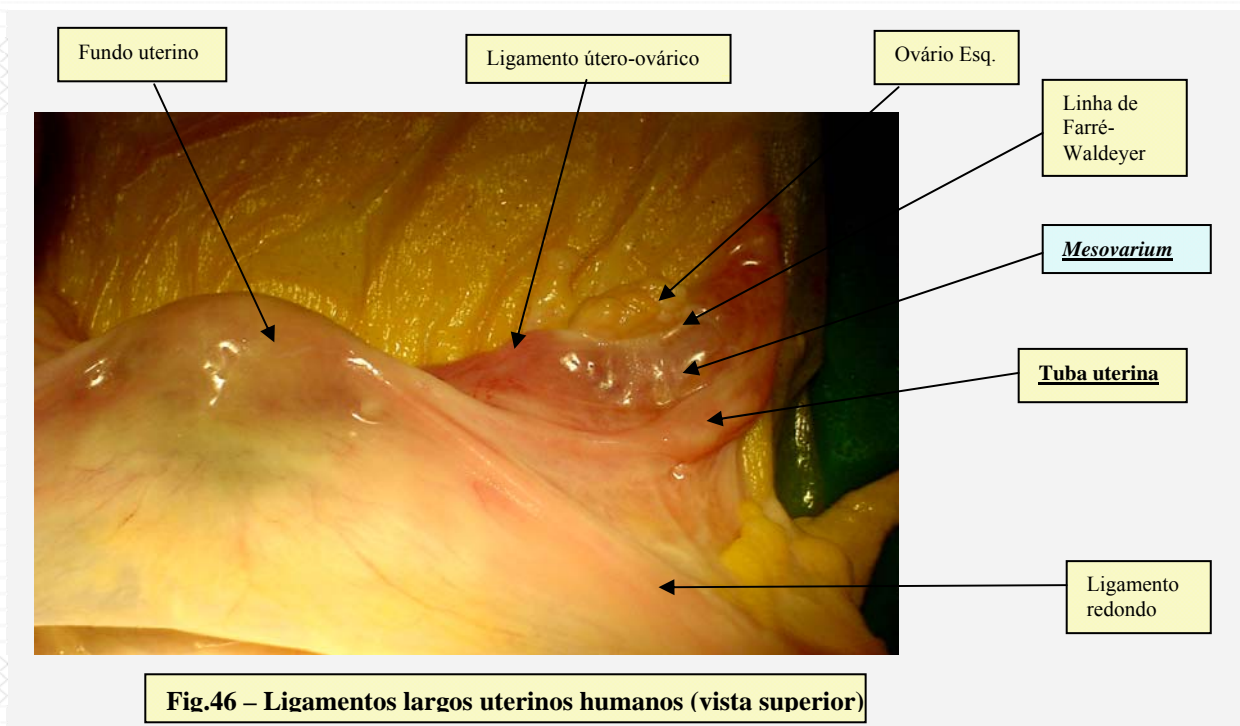
**a. Vista anterior:**



**b. Vista posterior:**



**c. Vista superior:**



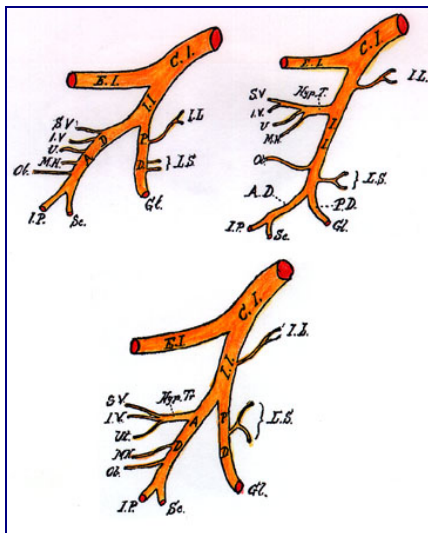
### 2.1.2.2- Origem da artéria uterina:

Uma vez rebatidos os ligamentos largos, lateralmente às margens laterais das porções mais inferiores do corpo do útero, é possível investigar a origem e o trajecto da artéria uterina.

Em 1891, S. JASTSCHINSKY apresentou um estudo estatístico dos tipos de ramificação da artéria ilíaca interna, na população polaca<sup>128</sup>, agrupando as suas observações em três tipos principais:

- ramos parietais de grande calibre (artérias glútea superior, glútea inferior, e pudenda interna);
- ramos parietais de médio calibre (artéria obturadora);
- ramos parietais de pequeno calibre (artérias sagradas e ílio-lombar).

Numa casuística de 18 observações, FG PARSONS e A KEITH (1897)<sup>129</sup> observaram a artéria uterina com origem independente, ramo da artéria ilíaca interna, em metade dos casos; originada como ramo independente, do ramo de divisão anterior da artéria ilíaca interna (hipogástrica), em três casos (16,9%); como ramo da artéria vesical inferior, em dois casos; e apenas num dos casos, como ramo da divisão anterior da hipogástrica, em conjunto com a artéria hemorroidária média. (Fig.47)



**Fig.47- Imagem de resumo dos trabalhos de Parsons e Keith, 1897** - C.I.- artéria Ilíaca Comum; E.I.- Ilíaca Externa; I.I.- Ilíaca Interna; A.D.- Ramos anteriores; Hyp.T.- tronco Hipogástrico; U.- Artéria uterina; SV – vesical superior; IV – vesical inferior; V – Vaginal; L.P. – Pudenda; P.D.- ramos posteriores; I.L. – ílio-lombar; L.S. – sagrada lateral; G. – Glútea superior; Sc.- Glútea inferior (ciática); Ob. – Obturadora; M.H. – Hemorroidária média;

Numa análise de 18 casos humanos, observaram a origem da artéria uterina: em 50% com origem directa da Art. Ilíaca Interna (imagem superior à Esq.); em 16,9%, com origem da artéria Ilíaca interna, em conjunto com a artéria vesical inferior; em dois casos, observou duas artérias uterinas, uma ramo da vesical, a outra, ramo da hemorroidária.

<sup>128</sup> JASTSCHINSKI S. Die typischen Verzweigungsformen der Arteria Hypogastrica. *Int. Mschr. Anat. Physiol.* 1891; 8:111-127 – citado por JL BRAITHWAITE, 1952

<sup>129</sup> PARSONS FG, KEITH A. Sixth annual report of the Committee of Collective Investigation of the Anatomical Society of Great Britain and Ireland, 1895-96. *J.Anat.Physiol* 1897;31:31-44 – citado por Bergman RA, Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus II: Cardiovascular System: Arteries: Pelvis

B. ADACHI (1925) <sup>130</sup> modificou ligeiramente a classificação de JASTSCHINSKY dos ramos da artéria ilíaca interna, acrescentando um quinto grupo de artérias, nas suas observações da população nipónica:

- tipo I: a artéria glútea superior tem origem independente, da artéria ilíaca interna, originando-se as artérias glútea inferior e pudenda interna por um tronco comum.
- tipo II: as artérias glúteas superior e inferior originam-se por um tronco comum, tendo a artéria pudenda interna uma origem independente;
- tipo III: origem independente de cada uma das três artérias, como ramos da artéria ilíaca interna;
- tipo IV: as três artérias têm origem na artéria ilíaca interna por um tronco arterial comum;
- tipo V: as artérias pudenda interna e glútea superior originam-se por um tronco comum, tendo a artéria glútea inferior uma origem independente.

J.L. BRAITHWAITE (1952) estudou 169 artérias ilíacas comuns, por injeção arterial de gelatina corada e dissecação cadavérica, verificando ser o tipo I da classificação de Adachi, o mais frequente, encontrado em 58,5% dos casos. Encontrou ramificações do tipo III em 22,5% dos casos, e do tipo II, em 15,3%, sendo mais raro o tipo IV, encontrado em apenas 3,6% dos casos, nunca tendo encontrado o tipo V, na sua casuística.

Desde as últimas décadas do século XX, concomitantemente com o advento mundial das técnicas de embolização arterial uterina, verifica-se um recrudescimento do interesse pelos estudos da origem da artéria uterina: Em 1997, G. JAGIELSKI *et al*<sup>131</sup> analisaram a origem da artéria uterina em 64 fetos humanos, da 9<sup>a</sup> à 40<sup>a</sup> semanas de gestação, verificando em 42 casos a artéria uterina com origem na artéria ilíaca interna, por um tronco comum com as artérias glútea, pudenda interna e umbilical.

Em 1998, K YAMAKI *et al*<sup>132</sup> analisaram, por dissecação cadavérica, 645 aortas abdominais humanas, classificando a ramificação da artéria ilíaca interna de acordo com os tipos de Adachi, modificando a classificação por subdivisão em 19 grupos. Observaram a ramificação da artéria ilíaca interna segundo o tipo I de Adachi em 46,8% dos casos, sendo cerca de 80% desses casos correspondentes à bifurcação da artéria ilíaca interna em dois

---

<sup>130</sup> B. ADACHI (1928), citado por JL Braithwaite, 1952

<sup>131</sup> *Folia Morphol.(Warsz)* 1997;56(2):117-21

<sup>132</sup> *Kurume Med J* 1998;45(4):333-40

troncos arteriais, constituídos pela origem da artéria glútea superior e pelo tronco comum de origem das artérias glútea inferior e pudenda interna.

No mesmo ano, J.P.PELAGE *et al*<sup>133</sup>, coligindo os resultados de 394 estudos angiográficos das artérias ilíacas internas de 197 doentes submetidas a embolização arterial de fibromiomas uterinos, verificaram:

- Divisão dicotômica da artéria ilíaca interna, em 77% dos casos, para originar um tronco arterial anterior e outro posterior;
- Divisão da artéria ilíaca interna em três ramos, em 14% dos casos;
- Ramificação monopódica de uma única artéria principal, em 4% dos casos.

Em todos os casos, observaram o tronco arterial posterior como origem das artérias ílio-lombar, sagrada lateral e glútea superior; sendo menos bem definida a divisão do tronco arterial anterior, dando origem a três ramos parietais (artérias obturadora, glútea inferior e pudenda interna) e três ramos viscerais (vesical, vaginal longa e rectal média).

Baseado na sua experiência angiográfica em 450 doentes, R.L. WORTHINGTON-KIRSCH<sup>134</sup> verificou que a artéria uterina tem origem variável como ramo da artéria ilíaca interna.

Pesquisou em 25 casos consecutivos da sua série o modo de origem da artéria uterina, verificando em 5 casos, a origem como ramo interno do tronco terminal anterior da artéria ilíaca interna; em 10 casos, como ramo externo, e em outros 10, como ramo anterior. Verificou a existência de origem assimétrica da artéria, em 17 dos 25 casos, tendo observado em 2 doentes, a artéria uterina como ramo directo da artéria ilíaca interna, e não como ramo do tronco de divisão terminal anterior.

Em 2003, J GOMEZ-JORGE *et al*<sup>135</sup> reavaliaram os arteriogramas efectuados em 257 doentes submetidas a embolização arterial uterina, no departamento de Radiologia da Universidade de Georgetown, Washington,

---

<sup>133</sup> JP PELAGE *et al*, de Paris, 1999

<sup>134</sup> RL WORTHINGTON-KIRSCH, de Delaware, 2000

<sup>135</sup> GOMEZ-JORGE J, KEYOUNG A, LEVY B, SPIES JB, das Universidades de Miami e de Georgetown, 2003

classificando em quatro grupos as 514 artérias uterinas analisadas, consoante a origem arterial:

- tipo I: a artéria uterina é ramo primário da artéria glútea inferior - 45%;
- tipo II: a artéria uterina é ramo secundário ou terciário da artéria glútea inferior - 6%;
- tipo III: as artérias uterina, glútea superior e glútea inferior originam-se como ramos de trifurcação terminal da íliaca interna - 43%;
- tipo IV: a artéria uterina é o primeiro ramo colateral da artéria hipogástrica - 6%;
- casos classificáveis - 38%;
- casos inconclusivos - 23%;
- casos não estudados - 39%.

Em 2005, Z HOLUB *et al*<sup>136</sup> analisaram, por cirurgia laparoscópica, as variações da origem da artéria uterina, organizando os 100 casos estudados segundo a classificação de Adachi, modificada para quatro tipos classificativos, tal como definidos por JL Braithwaite, com os seguintes resultados:

- casos classificáveis - 81%;
- disseções cirúrgicas inconclusivas - 19%;
- tipo I - 30,8%;
- tipo II - 23,4%;
- tipo III - 45,6%;
- tipo IV - não encontrado.

Igualmente, no nosso trabalho de colheita de espécimes humanos de autópsia cadavérica foi possível obter algumas imagens para estudo da origem da artéria uterina, preparando pela técnica de injeção-corrosão-fluorescência, alguns pedículos arteriais preenchidos desde a bifurcação terminal da aorta abdominal até ao ponto de origem da artéria uterina.<sup>137</sup>

Analisámos primeiramente o padrão de ramificação da artéria íliaca interna por disseção, observação e fotografia. Completámos essa observação primária por injeção intra-aórtica de *Perspex-Tensol*® com adição de pigmentos fluorescentes, e laqueação selectiva de ramos arteriais

---

<sup>136</sup> HOLUB Z *et al*, da República Checa, 2005

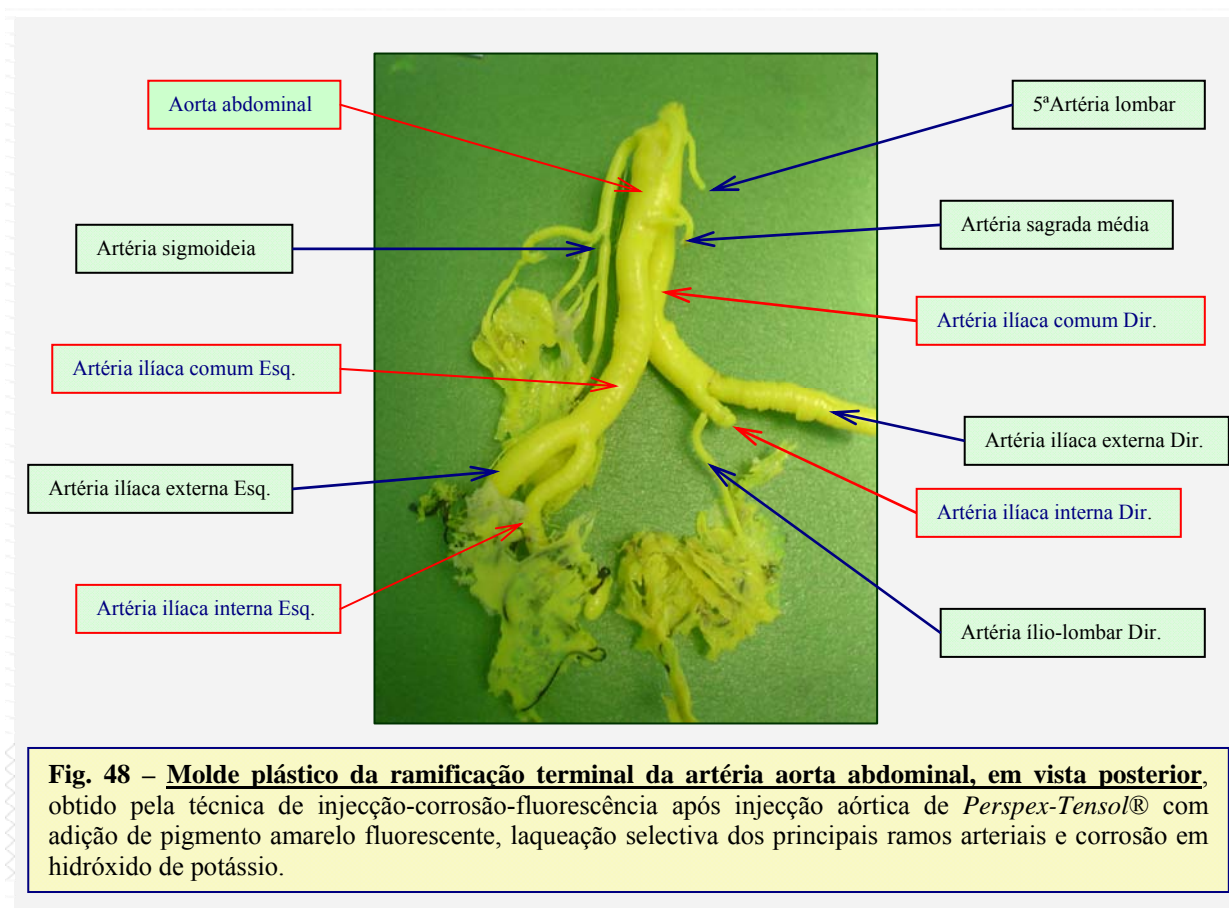
<sup>137</sup> Apresentamos o resultado do estudo de 39 espécimes de artéria íliaca interna humana, no capítulo de Trabalho Experimental. Em todos os casos por nós observados, a artéria uterina tinha origem como ramo da artéria íliaca interna.



não-dirigidos ao útero, obtendo moldes plásticos de corrosão-fluorescência da ramificação terminal da aorta abdominal e artérias ilíacas internas.

Em todos os casos estudados, a artéria aorta abdominal dividia-se em dois ramos terminais, as artérias ilíacas comuns (direita e esquerda)<sup>138</sup>.

Por sua vez, e igualmente em todos os casos, cada artéria ilíaca comum bifurca-se para originar a artéria ilíaca externa (selectivamente seccionada e laqueada, para dissecação e colheita dos órgãos pélvicos com os respectivos pedículos vasculares) e a artéria ilíaca interna (a qual em todos os casos por nós estudados, originou a artéria uterina). (Fig. 48)

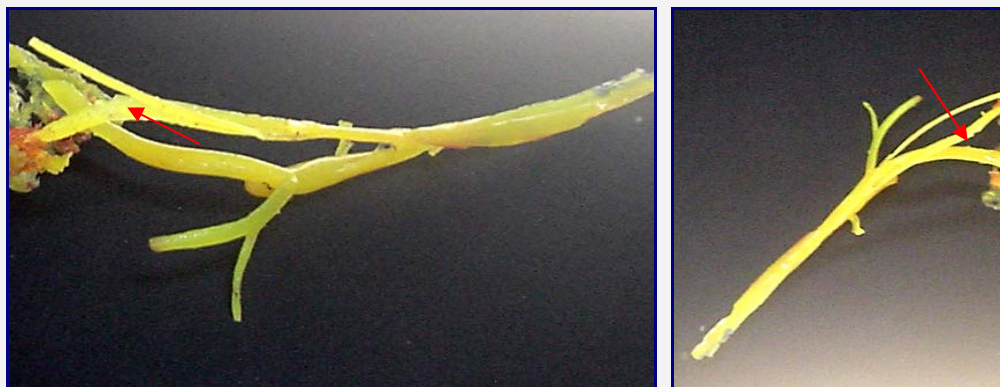


O outro aspecto, com interesse clínico-cirúrgico, que a obtenção destes moldes de injeção-corrosão-fluorescência nos permitiu analisar, foi a grande variabilidade com que a artéria ilíaca interna se ramifica,

<sup>138</sup> Não procurámos quantificar o número de casos em que a aorta origina a artéria sagrada média, uma vez que nos propusemos focar a atenção exclusivamente na origem da artéria uterina.



condicionando os procedimentos de embolização arterial uterina na terapêutica dos fibromiomas (Fig.49)<sup>139</sup>.



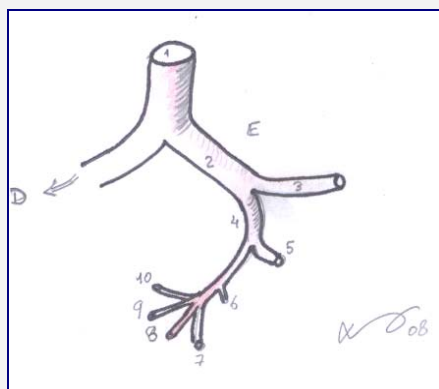
**Fig.49 – Moldes plásticos da ramificação terminal da artéria ilíaca interna**, obtidos pela técnica de injeção-corrosão-fluorescência após injeção aórtica de *Perspex-Tensol*® com adição de pigmento amarelo fluorescente, laqueação selectiva dos principais ramos arteriais e corrosão em hidróxido de potássio. (A artéria uterina encontra-se assinalada por seta vermelha)

Na maioria dos casos estudados, procedemos à cuidadosa análise da ramificação da artéria ilíaca interna, no procedimento de canulação da artéria uterina, por rebatimento e dissecção dos ligamentos largos, completando a análise por fotografia e esboços desenhados, com utilidade para a análise estatística nos casos em que não obtivemos moldes plásticos.

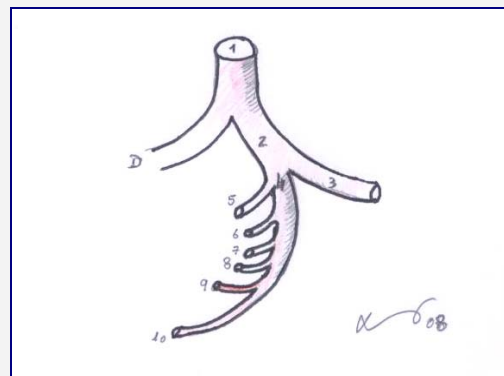
Dos 20 casos humanos analisados, por dissecção, fotografia, desenho e/ou injeção arterial de *Perspex Tensol 70*® com adição de pigmento fluorescente, seguida de fixação e corrosão em hidróxido de potássio, verificámos, em 39 artérias ilíacas internas:

- Divisão sempre dicotômica da artéria ilíaca interna, em 36 casos (Figs. 49 e 50);
- Divisão monopódica da artéria ilíaca interna, em apenas 3 casos. (Fig. 51)

<sup>139</sup> Vide capítulo de *Aplicabilidade clínico-cirúrgica* dos estudos da angiomorfologia uterina.



1. aorta abdominal;
2. art. ilíaca comum;
3. art. ilíaca externa;
4. art. ilíaca interna;
5. ramos posteriores;
6. ílio-lombar
7. obturadora
8. umbilical
9. uterina;
10. vaginal longa



**Fig. 50 – Esboço do aspecto característico da ramificação terminal da artéria ilíaca interna e emergência da artéria uterina humana**, tal como por nós observado em 36 dos 39 casos humanos

**Fig. 51 – Aspecto da ramificação monopódica da artéria ilíaca interna e emergência colateral da artéria uterina humana**, tal como por nós observado em 2 dos 20 casos humanos analisados, por dissecação.

De entre os 36 casos característicos de ramificação terminal dicotômica da artéria ilíaca interna, foi-nos ainda possível definir três padrões distributivos:

- Em 20 casos observámos a divisão dicotômica da artéria ilíaca interna em dois ramos terminais: um ramo posterior (Fig. 50-5) e um ramo anterior (a artéria hipogástrica – Fig. 50.4 – que constitui um tronco comum a todas as artérias viscerais e parietais anteriores, incluindo a artéria uterina);
- Em 15 casos, o tronco das artérias posteriores destaca-se da artéria ilíaca interna, como ramo colateral, antes de esta dar origem às artérias anteriores, como ramos terminais;
- Em um dos casos, apenas a artéria uterina é ramo terminal da artéria hipogástrica, sendo o tronco dos ramos posteriores e as outras artérias anteriores, ramos colaterais<sup>140</sup>.

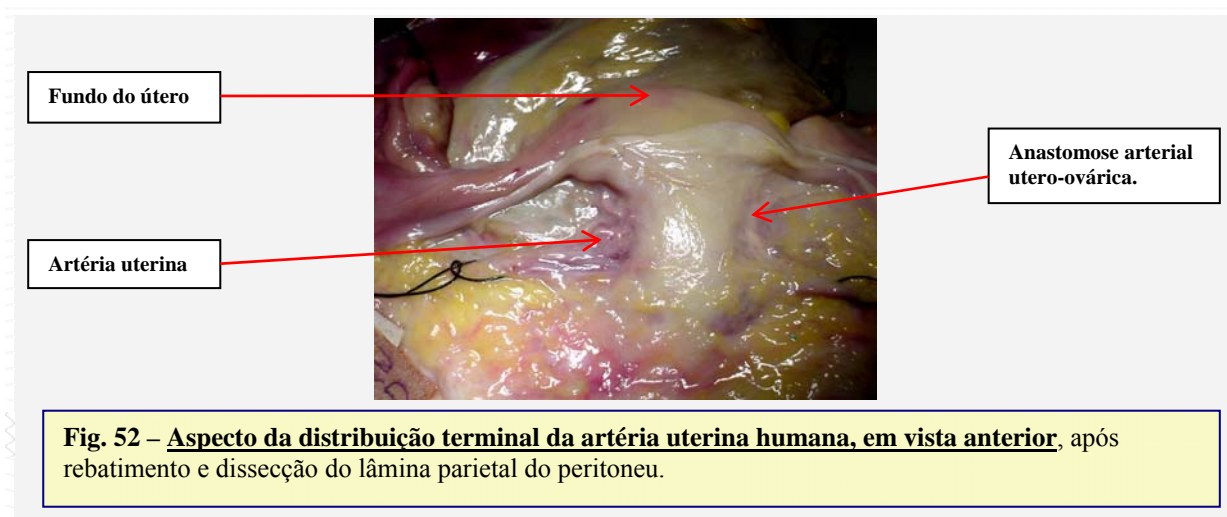
Uma vez chegada à proximidade da margem uterina, após trajecto sinuoso no tecido parametrial, a artéria uterina divide-se em seis a oito ramos terminais, originados aos pares, sendo as artérias ventrais destinadas à vascularização da parede anterior do corpo e do istmo uterino

<sup>140</sup> por divisão dicotômica da artéria ilíaca interna, seguida de divisão monopódica do seu ramo anterior.

e os ramos dorsais, destinados à parede posterior do órgão. Estes ramos terminais apresentam concavidade adaptada à convexidade relativa da parede uterina, sendo observáveis por dissecção cuidadosa da lâmina parietal do peritoneu que constitui os ligamentos largos (fig. 52).

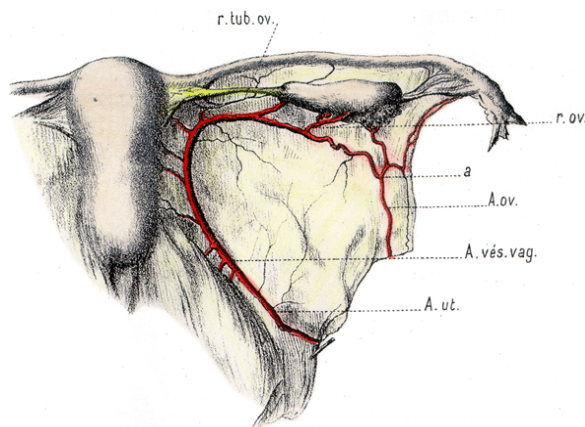
A altura variável, na margem do útero, a artéria uterina anastomosa-se com a artéria ovárica, formando o *arco infra-ovárico*.

Por injeção intra-aórtica de *Perspex-Tensol*® com adição de pigmentos fluorescentes diferentes, obtivemos moldes plásticos de corrosão-fluorescência das artérias uterinas (direita e esquerda); das artérias vaginais e das artérias ováricas, caracterizando com atenção os pontos anastomóticos, bem delineados pela intercepção dos diferentes pigmentos injectados.

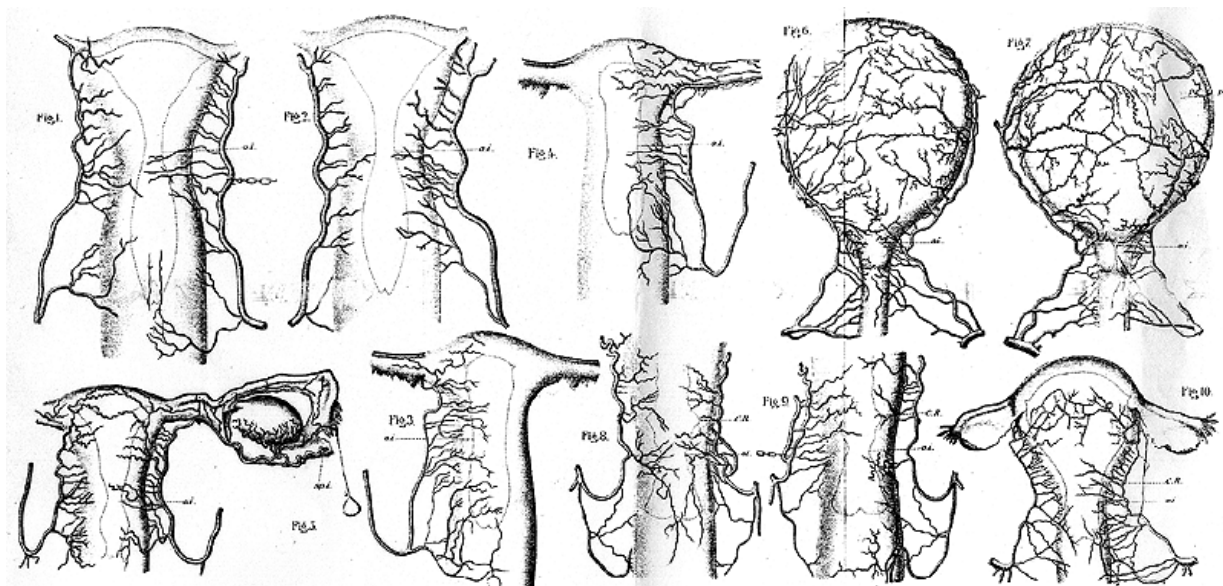


### 2.1.3- Trajecto e relações da artéria uterina:

Relativamente ao **trajecto e relações** da artéria uterina, após a sua origem, outro aspecto que pode ser investigado por rebatimento dos ligamentos largos é o da extraordinária variação do nível a que se dá a anastomose entre esta e a artéria ovárica, como demonstram os trabalhos de J De BROCKAERT, 1892 (Fig.53)<sup>141</sup>, ou de S DAVIDSON, 1893 (Fig.54)<sup>142</sup>.



**Fig.53 – Artéria uterina, artéria ovárica e arco infra-ovárico. J. De BROCKAERT, 1892**



**Fig.54 – Variação das disposições dos ramos terminais da artéria uterina. S. DAVIDSOHN, 1893**

<sup>141</sup> BROCKAERT J. Contribution à l'étude de l'artère utérine. *Annales de la Société de Médecine de Gand* 1892;71: 28-47

<sup>142</sup> DAVIDSOHN S. Über die Arteria uterina, insbesondere über ihre Beziehungen zum unteren Uterinsegment. *Morphologische Arbeiten (Jena)* 1893;2:663-671.



Já no século XX, encontramos referência aos trabalhos de DUBREUIL-CHAMBARDEL<sup>143</sup>, classificando em cinco grandes grupos, as possíveis variações do nível a que se verifica a anastomose entre as artérias uterina e ovárica. (Fig. 55)

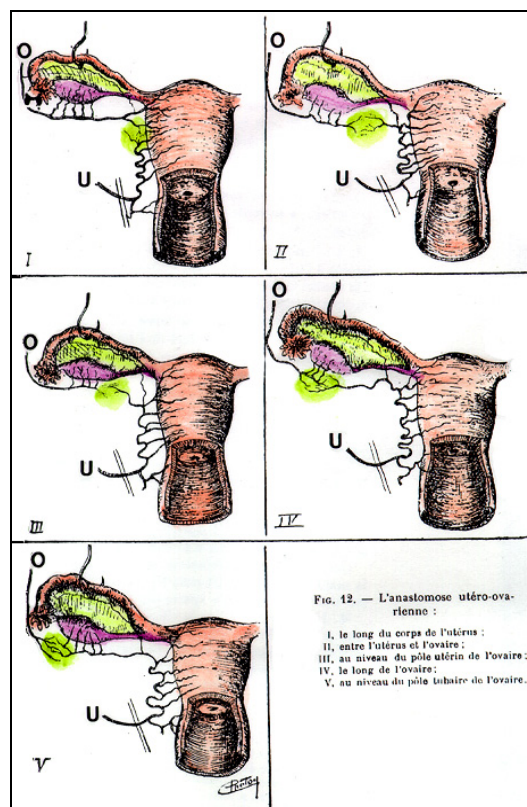
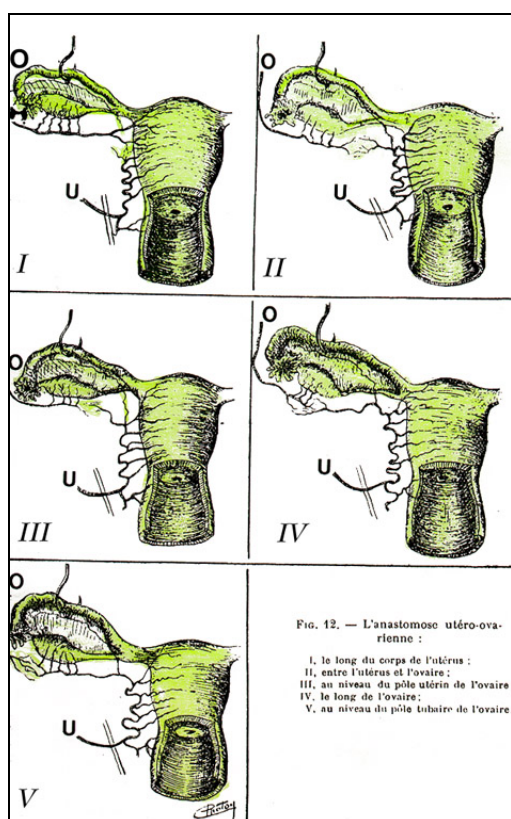
**I** – ao nível da margem lateral do corpo uterino, dominando a artéria ovárica (O) que se estende até ao nível do corpo do útero;

**II** – entre o útero e o ovário, sendo a tuba uterina vascularizada pela artéria uterina (U);

**III** – a nível do pólo distal do ovário, sendo a tuba uterina vascularizada pela artéria uterina;

**IV** – a nível médio do ovário, sendo a tuba uterina vascularizada pela artéria uterina;

**V** – a nível do pólo tubário do ovário, sendo dominante a artéria uterina, e sendo o ovário e a tuba, vascularizados por ramos da artéria uterina.



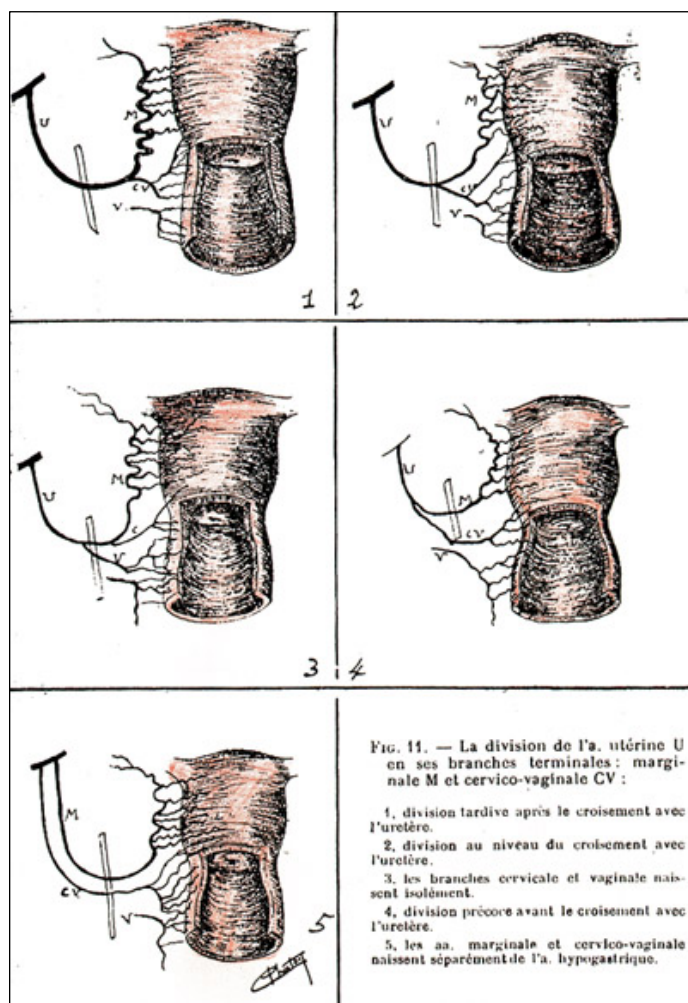
**Fig.55 - Trabalhos de Dubreuil-Chambardel (1925) classificando as variações do nível da anastomose arterial utero-ovárica: [artéria ovárica (O); artéria uterina (U)]**

<sup>143</sup> DUBREUIL-CHAMBARDEL (1925) – Citado por Bergman *et al*, 1995-2007

O terceiro aspecto com importância para o estudo da artéria uterina, consiste no estudo do modo de ramificação terminal da artéria, antes de fornecer as artérias dirigidas às duas faces do órgão.

De novo, DUBREUIL-CHAMBARDEL (1925) classifica em cinco grupos o modo de divisão da artéria uterina (Fig.56):

- I** – divisão tardia da artéria uterina, após cruzamento com o uretero;
- II** – divisão ao nível do cruzamento com o uretero;
- III** – origem independente da artéria cervical e da artéria vaginal;
- IV** - divisão precoce, antes do cruzamento com o uretero;
- V** – a artéria marginal uterina e a artéria cervico-vaginal têm origem independente, como ramos da artéria hipogástrica.



**Fig.56** – Divisão da artéria uterina em ramos terminais (*U* – artéria uterina; *M* – artéria marginal; *CV* – artéria cervico-vaginal - DUBREUIL-CHAMBARDEL, 1925)





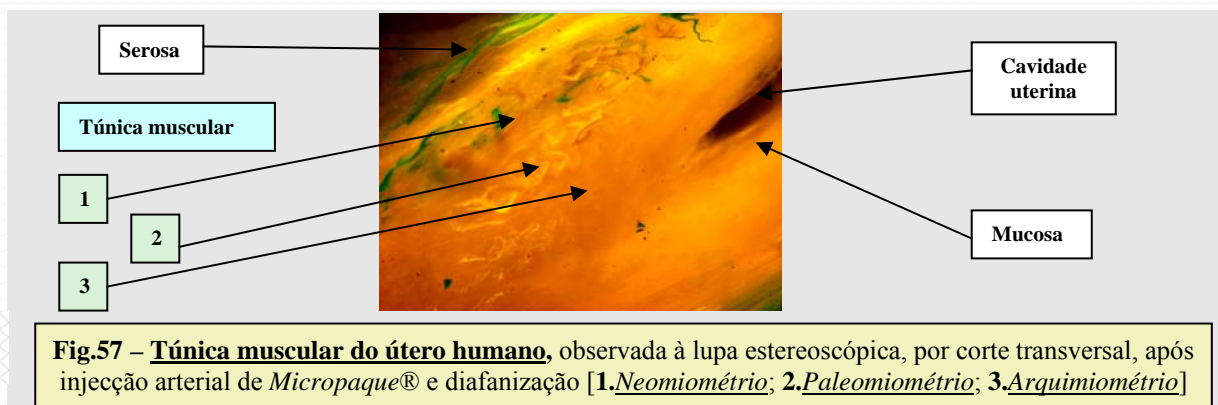
## 2.2- TÚNICA MUSCULAR (MIOMÉTRIO)<sup>144</sup>

O miométrio corresponde, por si só, à quase totalidade da espessura da parede uterina, sendo constituído por um tecido denso e resistente que, segundo TESTUT, «grita» sob o escalpelo<sup>145</sup>. A mio-arquitectura do útero grávido é muito diferente da arquitectura muscular do útero não grávido e, tanto a mio-arquitectura, como a angioarquitectura uterina apresentam aspectos diferentes, consoante a região uterina estudada seja o corpo ou o colo.

### 2.2.1- Túnica muscular do corpo uterino:

É constituída por fibras musculares lisas fusiformes, agrupadas em fascículos achatados, com aspecto de faixas, ou agrupados em cordões separados por lâminas conjuntivas reforçadas por uma malha de fibras elásticas. Estes fascículos musculares estão unidos entre si por fibras de união terminais ou laterais, formando numerosos planos musculares sobrepostos.

Os anatomistas clássicos distinguem três camadas na túnica muscular do corpo uterino: neomiométrio, paleomiométrio e arquimiométrio (Fig.57).



<sup>144</sup> O nosso trabalho de investigação, de que seleccionámos as fotografias aqui incluídas para ilustração da resenha bibliográfica proposta, fundamentou-se essencialmente nas técnicas de estudo anatómico mais utilizadas no Laboratório de Anatomia Experimental da FCM:

Por injeção arterial uterina de *Micropaque*® com adição de corantes diferentes para as artérias direita e esquerda, secções transversais ou longitudinais do órgão e diafanização, observámos e fotografámos em lupa estereoscópica o padrão das redes capilares uterinas, com ampliações entre 10x e 50x;

Por injeção arterial uterina de *Mercor*® e corrosão, obtivemos moldes plásticos para metalização e observação em microscopia electrónica de varrimento para melhor análise da angioarquitectura endometrial, com ampliações entre 15x e 2000x, permitindo análise dos padrões micro-angioarquitectónicos uterinos.

<sup>145</sup> «un tissu gris blanchâtre, très dense et très résistant, criant presque sous le scalpel» in TESTUT L. 7ªEd

### CAMADA EXTERNA (NEOMIOMÉTRIO):

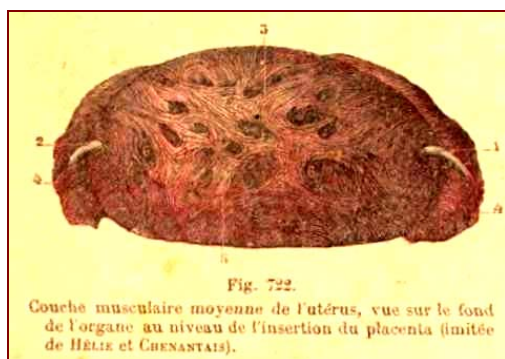
É uma camada fina, de formação tardia, tanto em termos filogenéticos, como ontogénicos. Recebe fibras provenientes do ligamento redondo, do ligamento útero-ovário e do ligamento útero-sagrado e ainda fibras musculares de reforço do ligamento largo. É formada por um conjunto de fascículos de direcção predominantemente transversal, sendo os fascículos mais profundos francamente *circulares*.

### CAMADA MÉDIA (PALEOMIOMÉTRIO):

Resulta da fusão, na linha média, dos canais de Müller. Ocupa cerca de dois terços da espessura total da parede do corpo uterino, não existindo a nível do colo. É constituída por fibras musculares entrecruzadas em todos os sentidos, o que lhe confere o nome de *camada plexiforme*. A direcção predominante dos fascículos musculares é transversal ao eixo do órgão.

Os fascículos de fibras musculares desta camada estão aderentes às veias. Os vasos sanguíneos são aqui, tão numerosos que KREITZER denominou esta camada de *stratum vasculare*. A íntima relação entre os vasos e as fibras musculares leva a que o lume dos vasos colapse quando o músculo se contrai. Estes anéis musculares constituem as *ligaduras vivas*, descritas por PINARD (Figs.58; 65 e 66).

Esse mecanismo parece ser responsável pela relativa escassez hemorrágica que se verifica no parto.<sup>146</sup>



**Fig.58 – Camada muscular média do útero,** extraído de TESTUT. *Anatomie Humaine – Livre X – Appareil uro-génital*. 1. Tuba uterina esquerda; 2. tuba uterina direita; 3. fundo uterino; 4. camada muscular superficial; 5. fascículos plexiformes da camada muscular média; 6. intervalos circulares ou elípticos ocupados pelos seios venosos uterinos.

<sup>146</sup> "Le vaisseau sanguin se trouve, en définitive entouré par une sorte d'anneau musculaire. Ces anneaux, pour employer une expression de PINARD, sont comme les ligatures vivantes, ne gênant en rien, quand elles sont à l'état de repos, la circulation des sinus, mais susceptibles de fermer la voie à tout écoulement sanguin: c'est, du reste, le rôle qui leur est assigné, après l'accouchement, au moment de la délivrance." (L. Testut, 7<sup>a</sup> Ed.)

#### CAMADA INTERNA (ARQUIMIOMÉTRIO):

Representa o resquício da túnica muscular dos canais de *Müller*, sendo essencialmente constituída por fibras circulares, dispostas sob a forma de anéis concêntricos, em torno dos óstios uterinos. As diferenças estruturais e funcionais das camadas que se distinguem a nível do miométrio poderão estar relacionadas com a diferente concentração em elastina de cada camada. Estando a elastina presente em maior quantidade nos tecidos perivasculares, de modo particular em torno dos vasos de maior calibre, as camadas mais externas do miométrio são portanto as mais ricas em fibras de elastina.

ENTRE AS DIVERSAS TÚNICAS existem fascículos de associação que, passando de um plano ao outro, as tornam solidárias.

A ZONA DE JUNÇÃO MIO-ENDOMETRIAL corresponde à porção mais interna, sub-endometrial, do miométrio que pode, por sua vez, ser dividida em duas regiões distintas: uma zona compacta e uma zona de transição.<sup>147</sup>

Identificam-se, a este nível, em úteros adultos, células semelhantes às das fibras musculares lisas, que sofrem transformação durante a fase lútea, ou no início da gravidez, o que sugere que, por diferenciação, as fibras musculares lisas uterinas possam provir de células mesenquimatosas pluripotenciais, presentes a nível da túnica endometrial.<sup>148</sup>

Desde o momento da nidação, no início da *gravidez*, esta camada juncional do miométrio tem importância fundamental para a transformação fisiológica das artérias espiraladas em vasos uteroplacentários, por invasão trofoblástica da parede vascular das arteríolas espiraladas da região juncional com completa perda da arquitectura vascular e deposição de substância fibrinóide nos tecidos circundantes.

O miométrio humano é funcionalmente polarizado, iniciando-se as contracções do útero não-grávido a nível da região juncional e propagando-se progressivamente depois às outras regiões. A frequência e a orientação

---

<sup>147</sup> HK BROWN (1991)

<sup>148</sup> S FUJII *et al* (1989)

das contracções miometriais dependem da fase do ciclo menstrual, sendo portanto influenciadas pelas variações hormonais. A acção das hormonas ováricas é mediada por citocinas e uterotoninas, libertadas localmente pelas células da camada basal do endométrio e pelos linfócitos T da zona de junção endometrio-miometrial.<sup>149</sup> As *contracções do miométrio durante o ciclo menstrual* dão-se por ondas dirigidas do fundo ao *cérvix*<sup>150</sup>, sendo importante o seu papel fisiológico na expulsão de secreções.

G. FARRER-BROWN *et al* (1970) verificaram a nível da junção endometrio-miometrial uma brusca diminuição da densidade arterial, tornando-se os vasos endometriais relativamente escassos por comparação com as camadas suprajacentes do miométrio, em todas as fases do ciclo menstrual, muito embora se verifiquem algumas variações entre as fases proliferativas e secretora do ciclo<sup>151</sup>. (Fig.60)

---

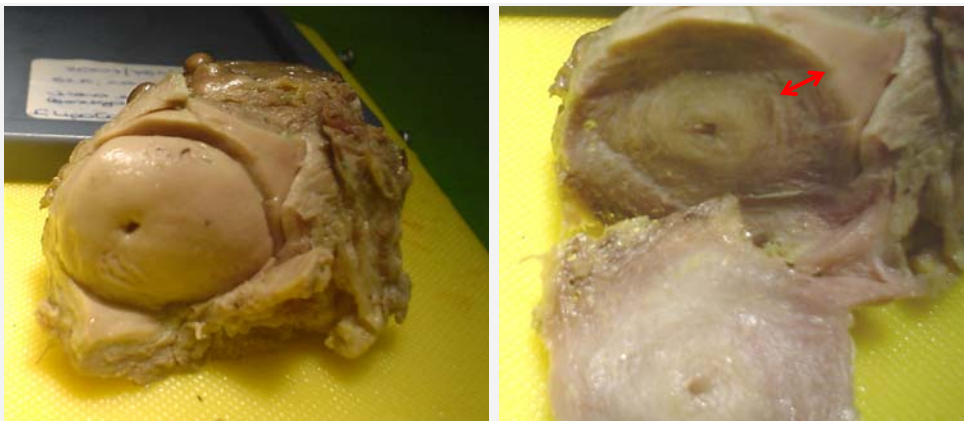
<sup>149</sup> JJ BROSENS *et al* (1995; 1998; 2002)

<sup>150</sup> LD.ODOM (2000)

<sup>151</sup> FARRER-BROWN G, BEILBY JOW, TARBITT MH (1970)

### 2.2.2- Túnica muscular do colo:

As estruturas musculares vão-se reduzindo em número, à medida que nos aproximamos da porção intra-vaginal do colo, sendo os elementos musculares progressivamente substituídos por tecido conjuntivo rico em fibras elásticas (DUBREUIL), o que confere maior firmeza a este tecido. Do ponto de vista mio-arquitectónico, os fascículos musculares ocupam essencialmente as regiões mais superficiais e a região circundante do óstio interno do colo. (como assinalada na Fig.59)



**Fig.59 – Região cervical do útero humano**, observada por secção transversal após injeção vascular e ressecção da vagina.

Desta camada externa do corpo do útero descem fascículos musculares, oblíquos para baixo e para dentro, dirigidos à mucosa. Este leque de fibras musculares abre-se no tecido conjuntivo, até ao contacto com as glândulas cervicais.

Cada um dos ramos colaterais longos da artéria uterina bifurca-se a alguma distância do colo, tendo um trajecto sinuoso até alcançar as faces anterior e posterior. É assim possível a dilatação do colo do útero no momento do parto, sem rompimento arterial. As rasgaduras laterais são, por isso mesmo, menos hemorrágicas. Cada um destes ramos é acompanhado por veias homólogas, envolvidas pela fascia pré-cervical. O primeiro ramo cervical, mais volumoso, vasculariza o segmento intra-vaginal do colo e fornece, geralmente, uma artéria para a vagina.

O *círculo arterial de HUGUIER*, constituído por uma anastomose pericervical, existe apenas raramente.<sup>152</sup>

A porção terminal das artérias cervicais forma uma espécie de pedestal vascular superficial, apenas coberto por fibras musculares, do qual se destacam uma grande quantidade de arteríolas em direcção ao canal cervical. FARABEUF refere que o colo do útero se encontra envolvido e rodeado por estes vasos.

O colo do útero é a região do órgão mais ricamente inervada por fibras do sistema nervoso simpático que, a esse nível, fornecem ramos vasculares e ramos musculares.<sup>153</sup>

---

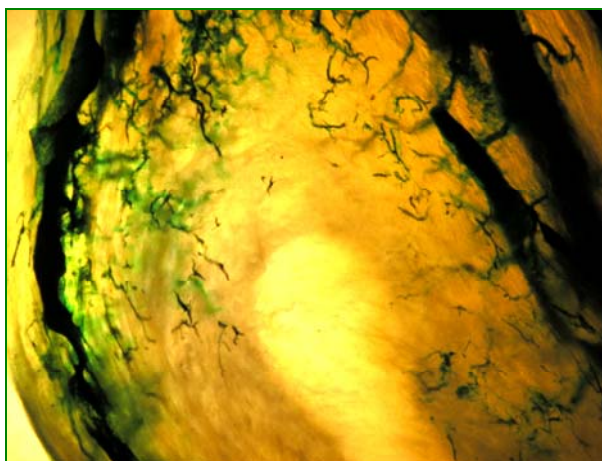
<sup>152</sup> Segundo FREDET, 1899, pg.535 – citado por L.TESTUT, 7ªEd. -

<sup>153</sup> C OWMAN *et al* (1986); LD.ODOM (2000)

### 2.2.3- Vasos do Miométrio:

**2.2.3.1-** Os ramos colaterais curtos fornecidos pela **artéria uterina** para o corpo do órgão originam-se por pares, todos ao mesmo nível, ou por um tronco comum que logo se bifurca em dois ramos, para cada uma das faces. Os vasos penetram na túnica muscular onde são envolvidos por fibras musculares que aí constituem um verdadeiro esfíncter. No momento do parto, são estes anéis musculares que constituem as *ligaduras vivas* de PINARD. (Fig.58)

Os ramos de divisão das artérias uterinas dão origem às artérias arqueadas (*arteriae arcuata*) anterior e posterior (Fig.60).



**Fig. 60 - Artérias arqueadas uterinas humanas e seus ramos de divisão**, observados à lupa estereoscópica, em corte transversal de corpo uterino, após injeção vascular de *Micropaque®*, diafanização e transiluminação.

Na linha média ou sagital do útero, cada um dos ramos terminais das artérias arqueadas anastomosa-se com os do lado contralateral<sup>154</sup>.

Ao longo do seu trajecto, cada artéria arqueada fornece numerosos ramos, tanto centrífugos, para a serosa, como centrípetos, para o endométrio. Os ramos destinados à vascularização da serosa têm uma direcção inicialmente radiária, mas logo muitos deles adoptam um trajecto circunferencial. Os ramos dirigidos centripetamente às duas camadas mais internas do miométrio são as artérias radiárias, de trajecto tortuoso, que fornecem numerosos ramos para formar uma rica rede capilar destinada às fibras musculares circundantes.

<sup>154</sup> FARRER-BROWN G, BEILBY JOW, TARBITT MH (1970)



G. FARRER-BROWN *et al* (1970) atribuem a tortuosidade das artérias miometriais à necessidade de expansão do útero grávido, sem rotura ou sujeição a tensão excessiva. Do mesmo modo, a extrema densidade vascular do miométrio pode reflectir a capacidade de manutenção de suprimento sanguíneo adequado, à hiperplasia muscular lisa durante a gravidez<sup>155</sup>.

Verifica-se uma característica contractilidade espontânea das artérias uterinas, fenómeno especialmente marcado na fase secretora do ciclo menstrual. Na fase proliferativa, a contracção da parede dos vasos caracteriza-se pela baixa intensidade e frequência. Esta característica capacidade de contracção espontânea da parede dos ramos miometriais da artéria uterina poderá, segundo R CZEKANOWSKI (1975), ter um papel na actividade contráctil global da parede uterina.

Durante largas décadas, desde as observações de R. MEYER (1920)<sup>156</sup>, comparando o endométrio menstrual a um território de *necrose circulatória indirecta*, diversas gerações de estudiosos do útero foram atribuindo a involução endometrial da menstruação à marcada redução de fluxo vascular, atribuída por G.H. DARON (1932) a constricções que observou nas artérias radiárias miometriais. De modo semelhante, JM MARKEE (1933) fundamentado em 432 observações de úteros em fase menstrual, afirmava que "*a vasoconstrição que precede o início da menstruação é o acontecimento mais constante e paradigmático de todo o ciclo menstrual*"

PM HEIDGER *et al* (1983) detectaram, por microscopia electrónica de varrimento, confirmando os dados por técnicas histoquímicas, a existência de novelos ou coxins arteriais de fibras musculares lisas modificadas, dispostas circularmente sob a forma de bandas em torno da origem dos ramos arteriais uterinos. Estes achados sugerem uma semelhança metabólica com os tecidos circundantes e os estudos funcionais apontam para um papel no mecanismo de regulação do fluxo vascular uterino.<sup>157</sup>

---

<sup>155</sup> RAMSEY EM (1955)

<sup>156</sup> (Tal como citado por BARTELMEZ, 1956)

<sup>157</sup> JA ESPERANÇA PINA e D.PAIS (1997 e 2007) têm vindo a referir observações semelhantes em diversos outros órgãos, nomeadamente atribuindo os novelos ou coxins de fibras musculares lisas a esfíncteres pré-divisionais.

Por outro lado, à medida que o fluxo sanguíneo atravessa o lume vascular, vai exercendo uma força mecânica sobre as células endoteliais. Estas reagem com a libertação de factores derivados do endotélio, nomeadamente óxido nítrico ou prostaglandinas. Adicionalmente, as alterações da pressão intravascular podem também contribuir para a regulação do tónus vascular. Apesar de ter uma origem miogénica, o tónus vascular é assim modulado por factores libertados do endotélio.<sup>158</sup>

Destacam-se diversos péptidos vaso-activos com acção a nível das fibras musculares lisas uterinas, entre os quais o *Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP)*; *Substância P*; *Somatostatina*; e *Enkefalinas*, envolvidos na regulação das contracções uterinas e nos fenómenos hemodinâmicos.<sup>159</sup>

O relaxamento das fibras musculares lisas vasculares e tissulares do miométrio, induzido pelo óxido nítrico, envolve os canais de potássio.<sup>160</sup>

As hormonas esteróides ováricas exercem uma dupla acção sobre as fibras musculares uterinas, por um lado, e sobre a actividade de membrana, por outro lado, por dissociação do acoplamento excitação/contracção.<sup>161</sup>

Fundamentados nestes conceitos, encontramos aqui justificação para o facto observacional de termos sistematicamente encontrado maior dificuldade prática na injeção vascular dos espécimes mais expostos a elevados teores estrogénicos, sendo sempre mais fácil a obtenção de moldes vasculares nos espécimes uterinos correspondentes a idades mais avançadas, ou em fases do ciclo menstrual com menor influência estrogénica.

---

<sup>158</sup> K KUBLICKIENE (1997)

<sup>159</sup> B. OTTESEN *et al* (1980; 1981; 1983); B BARDRUM *et al* (1986); MJ LEROY *et al* (1991)

<sup>160</sup> B MODZELEWSKA *et al* (2003)

<sup>161</sup> T OSA (1984)

A nível da túnica muscular do útero, analisámos sequencialmente, por observação em lupa estereoscópica (Fig. 61) e por observação em microscopia electrónica de varrimento (Fig. 63), os diversos aspectos característicos da vascularização miometrial.

Observámos com pequenas ampliações, em lupa estereoscópica, os padrões de distribuição dos ramos de divisão secundária da artéria uterina, uma vez chegados às camadas musculares do órgão.

Verificámos, nomeadamente, tentando analisar os diversos parâmetros mais característicos dos vasos uterinos, os seguintes três aspectos:

- a) - Distribuição dos ramos de divisão secundários da artéria uterina;
- b) - Aspectos característicos dos vasos miometriais;
- c) - Sinais morfológicos da capacidade de adaptação dos vasos uterinos aos cíclicos processos de angiogénese e apoptose uterina.

#### **a)- Distribuição dos ramos arteriais:**

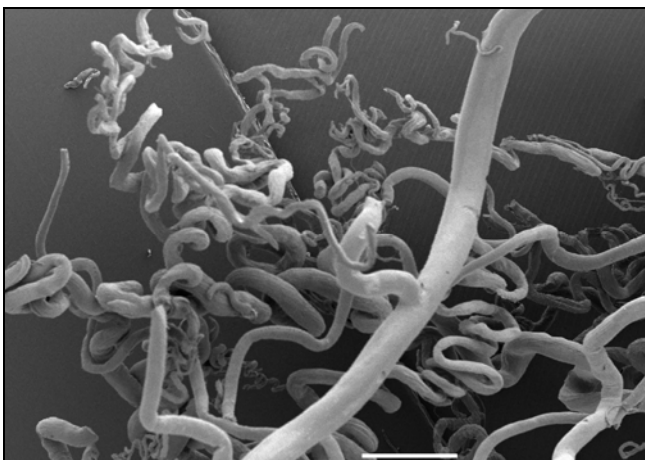
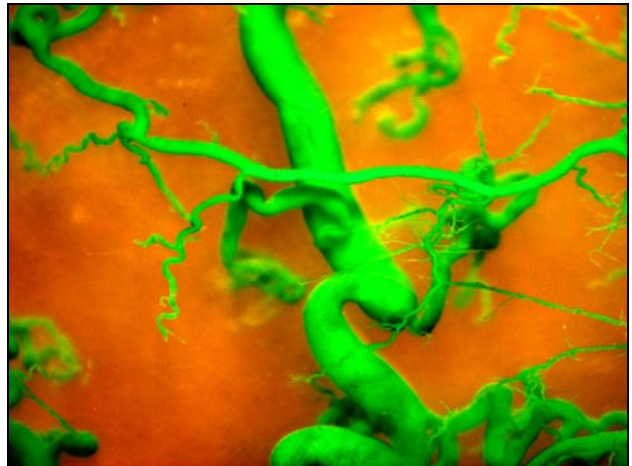
As artérias arqueadas originam artérias radiárias internas (Fig. 61).



Estas artérias distribuem profusamente os seus ramos a todo o tecido circundante, sob a forma de colaterais originados por irradiação transversal a todo o comprimento da artéria, tal como os ramos de um pinheiro (Figs. 62; 63 e 64).

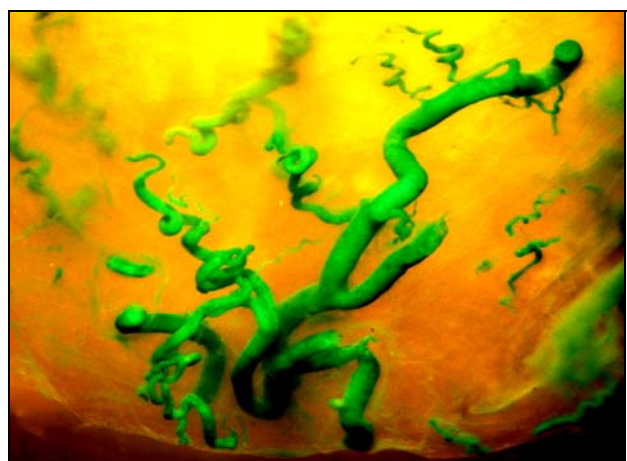
O padrão distributivo dos seus ramos terminais é melhor analisado a nível da junção miometrio-endometrial, pela relativa diminuição de densidade vascular.

**Fig.62 - Artéria radiária de útero humano de 61 anos** observada em lupa estereoscópica, após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais e diafanização (x30).



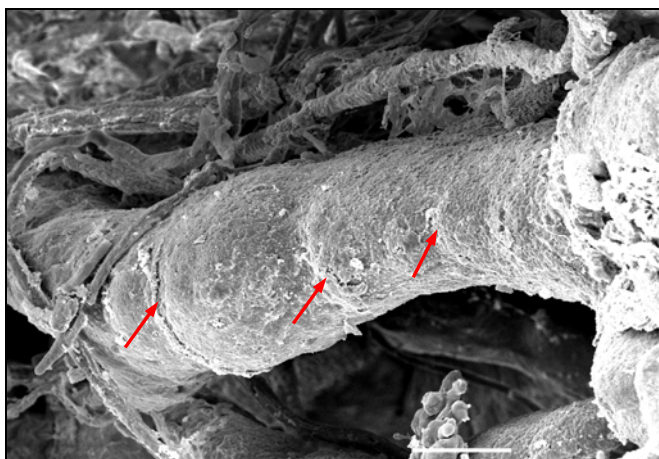
**Fig.63 - Artéria radiária de útero humano de 63 anos** observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão (x15 – barra = 1mm).

**Fig.64 - Artéria radiária e artérias espiraladas de útero humano de 20 anos.** observadas à lupa estereoscópica (x10), após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais, diafanização e transluminação com 45° e inclinação.



**b)- Características dos vasos miometriais:**

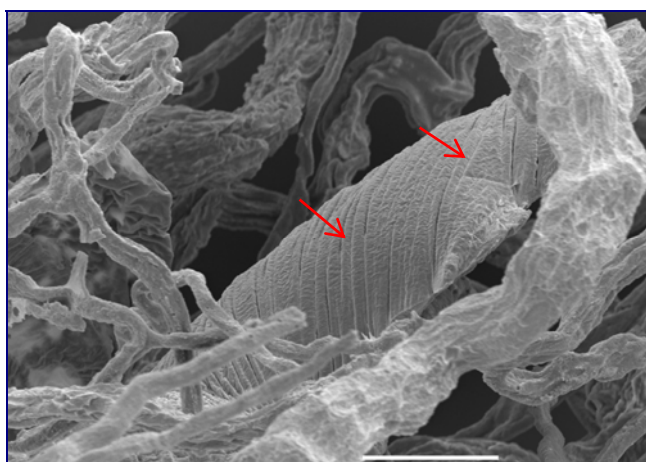
Os vasos miometriais relacionam-se de modo íntimo com as fibras musculares lisas envoltivas, que neles se entrelaçam, imprimindo características marcas transversais de impressões anelares, denominadas por PINARD de ligaduras vivas (Fig. 65) <sup>162</sup>.



**Figs. 65 – Características impressões transversais anelares, deixadas em vasos miometriais,** observadas após injeção arterial de *Mercox*®, corrosão incompleta, e observação microscopia electrónica de varrimento. (x350 – barra = 50µm).

Num dos casos em que procedemos a corrosão incompleta do parênquima, observámos, em microscopia electrónica de varrimento, uma imagem singular que nos parece demonstrar, pela regularidade do fenómeno, essa relação particular entre os vasos miometriais e as fibras musculares lisas circundantes (Fig. 66).

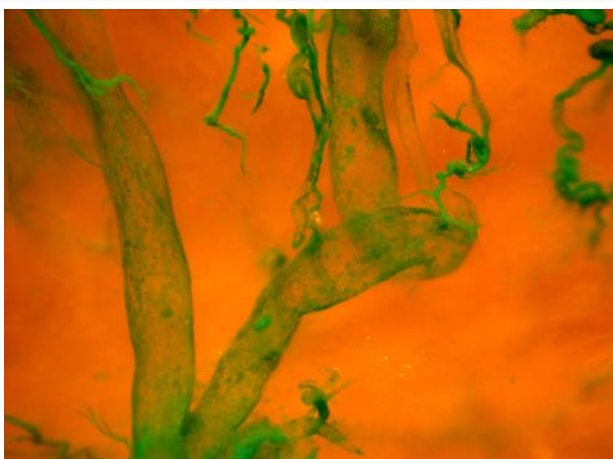
**Figs. 66 – Fibras musculares lisas dispostas em torno de vaso miometrial humano de 27 anos,** obtidas por injeção arterial de *Mercox*®; corrosão incompleta em hidróxido de potássio e observação em microscopia electrónica de varrimento (500x; barra - 50µm).



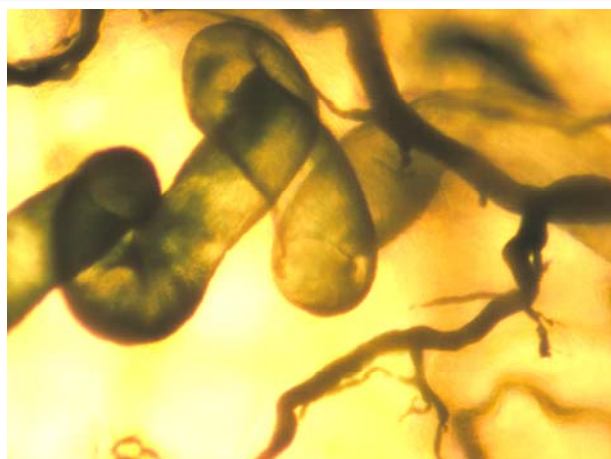
<sup>162</sup> TESTUT, *Appareil Uro-génital*, 1911 – v.Fig.58 -



c)- o terceiro aspecto característico da vascularização miometrial que nos suscitou análise, foi a pesquisa de **anastomoses artério-venosas**, correspondendo mais frequentemente ao persistente achado de verdadeiras «comunicações», *por proximidade parietal* entre as arteríolas, originadas dos ramos secundários das artérias radiárias, e as veias ou as vénulas miometriais (Fig. 67; 68; 69).



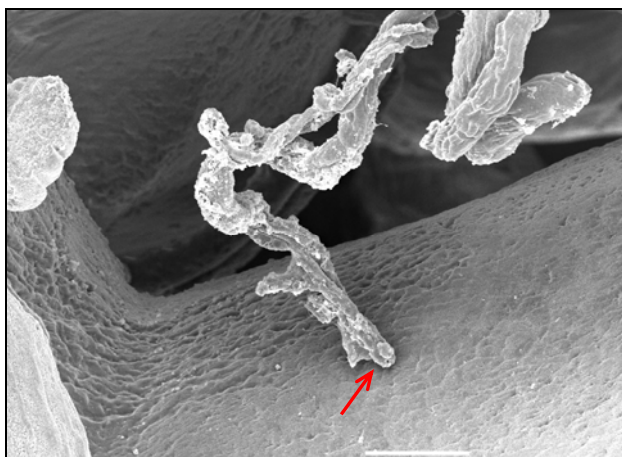
67



68

**Figs. 67 e 68 - Comunicações artériovenosas no miométrio humano de 61 anos** observadas em lupa estereoscópica após injeção arterial de *Micropaque*®, diafanização e transiluminação com 45° de inclinação (67 - x40) e transiluminação transversal (68 - x50). [NB- nestes dois casos, o preenchimento venoso é incompleto, por comparação com o preenchimento arteriolar, simulando-se assim a técnica de "duplo-contraste" radiológico, o que ainda melhor demonstra a riqueza de comunicações entre a parede das arteríolas e das veias miometriais.]

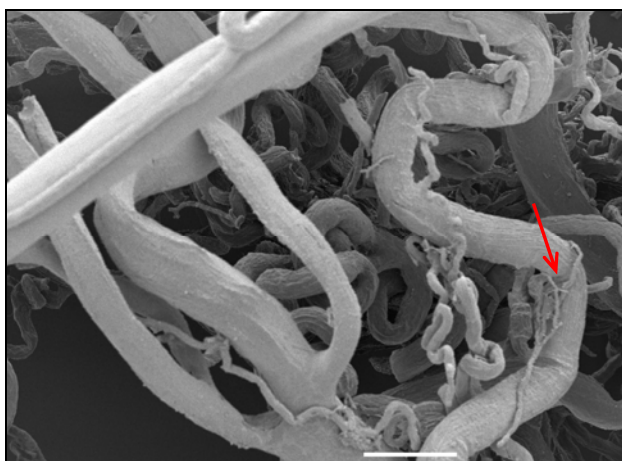
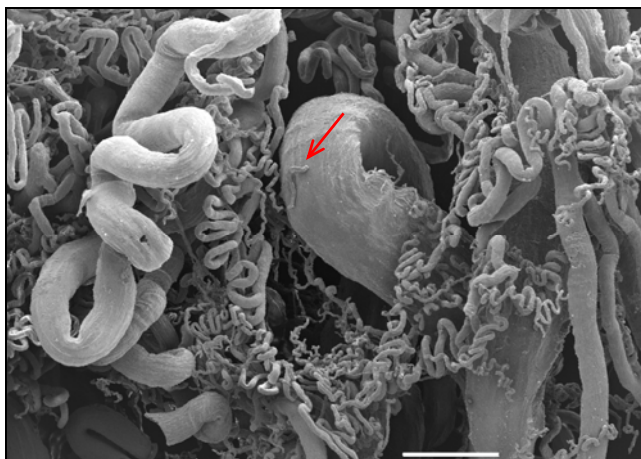
A importância fisiológica fundamental destas comunicações entre vasos de diferentes calibres e trajectos, para troca de informações moleculares do campo neuro-hormonal, ficou bem patente, pelos dados colhidos da revisão bibliográfica efectuada. Sendo verdadeiras (como os dados actuais indicam), as observações de Léo Testut de que os vasos perdem no miométrio, a maior parte das camadas da sua parede, ficando reduzidos ao revestimento endotelial, não será necessária a existência de anastomoses arteriovenosas, no sentido convencional, anatomicamente definido, para que se verifiquem as trocas moleculares entre os sistemas arterial e venoso, para a iniciação dos mecanismos de angiogénese, a montante do leito arterial (Fig. 69).



**Fig.69 - Comunicação artério-venosa de útero humano de 63 anos** observada em microscopia electrónica de varrimento após injeção arterial de *Mercox*® e corrosão (x200 – barra = 100µm).

Outro aspecto favorável a estes nossos dados de observação, consiste na extraordinária profusão vascular, tanto em termos arteriais como venosos, que caracteristicamente se observa a nível miometrial, fazendo jus ao nome de «*Stratum vasculare*»<sup>163</sup>, atribuído pelos anatomistas clássicos à camada muscular média do útero, e facultando a íntima proximidade entre as finas paredes de todos os vasos (Figs. 70 e 71).

**Fig. 70 - Relação artério-venosa da zona de junção miométrio-endometrial de útero humano de 61 anos** observada em microscopia electrónica de varrimento após injeção arterial de *Mercox*® e corrosão (x15 – barra = 1mm).



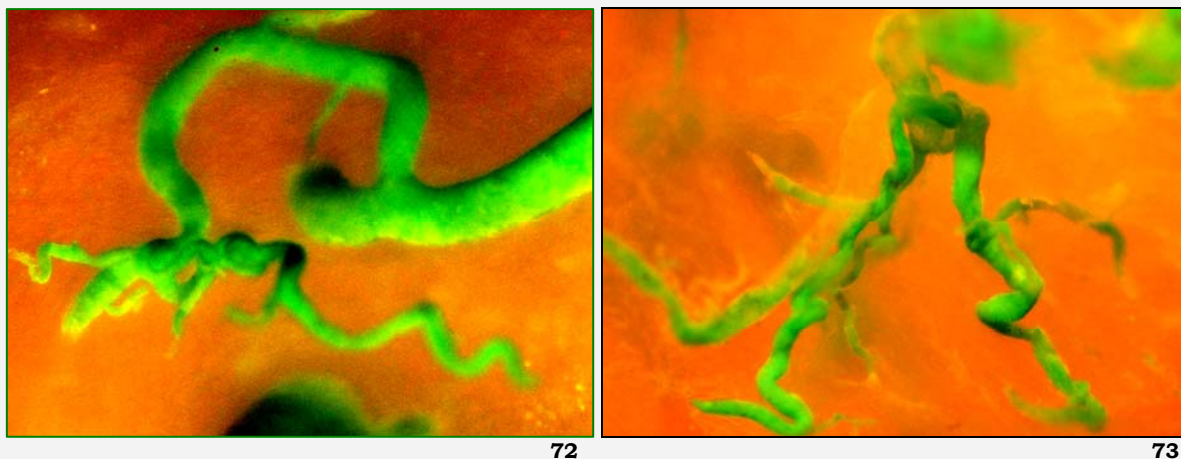
**Fig. 71 - Relações artério-venosas a nível do corpo uterino humano de 61 anos** observadas em microscopia electrónica de varrimento após injeção arterial de *Mercox*® e corrosão (x35 – barra = 500 µm).

<sup>163</sup> Léo Testut (1893) refere que «este tecido *grita* sob a lâmina do bisturi».



### 2.1.3.2- Junção Miométrio-endometrial:

As regiões de transição entre o tecido vascular miometrial e endometrial facultam-nos a observação e análise de alguns outros aspectos característicos do padrão de vascularização uterina, como por exemplo o padrão de ramificação terminal das artérias radiárias, com forma de estrutura de «*chapéu-de-chuva*» (Figs. 72 e 73).



Figs. 72 e 73 – Característica disposição dos ramos terminais das artérias radiárias humanas, em «estrutura de chapéu-de-chuva», tal como observados a nível da zona de transição miometrio-endometrial do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x30)

Outro dos aspectos regularmente observados a este nível é a riqueza em comunicações artério-venosas, tornando-se aqui mais fácil a sua observação e análise, pela menor densidade de fibras musculares desta região de transição.

JJ BROSENS<sup>164</sup> dedicou diversos trabalhos ao estudo das artérias da região de junção miometrial, demonstrando a importância fundamental da remodelação destas artérias no sucesso da implantação trofoblástica, para desenvolvimento de gravidez sem incidentes, podendo-se encontrar na desadaptação da capacidade de remodelação destas artérias, um dos mecanismos patogénicos da *eclampsia*.

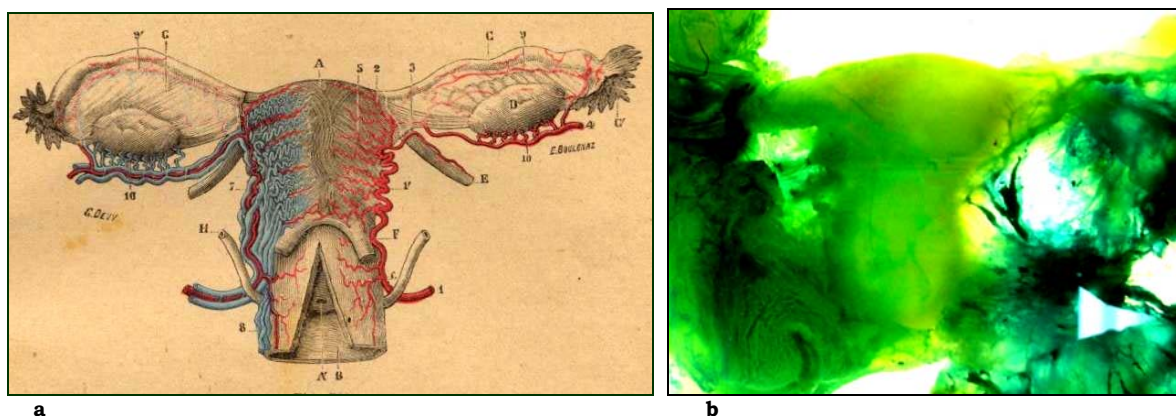
<sup>164</sup> J.J. BROSENS *et al* (2002)

### 2.2.3- Drenagem venosa do útero:

As veias uterinas, extraordinariamente numerosas e volumosas, provenientes das diversas camadas do corpo do útero, mas sobretudo da túnica muscular, são caracteristicamente desprovidas de válvulas <sup>165</sup>, convergindo primeiramente para a camada muscular média, onde são colectadas, segundo L TESTUT, para um sistema especial de canais, muito volumosos, reduzidos a um fino revestimento endotelial, e assumindo assim as características de seios venosos.

As vênulas formam à superfície luminal do órgão, uma *rede venosa plexiforme* que drena, de cada lado do útero, para a rede venosa do corpo enquanto os plexos venosos cervico-vaginais drenam para a rede venosa cervical. O sangue proveniente destes dois plexos, ricamente anastomosados, é drenado pelas veias arqueadas de trajecto sobreponível ao das artérias arqueadas, na direcção dos ligamentos largos, para três vias eferentes (Fig.74):

- as veias do ligamento redondo;
- as veias anexiais;
- e as veias uterinas, ou utero-vaginais.



**Fig.74 – Vascularização arterial e venosa do útero humano,** (a) segundo representação esquemática de L. Testut (7ªEd.) (imagem da esquerda) e (b) por observação de órgão humano transiluminado, após injeção arterial de *Micropaque*® com adição de corante amarelo pelas artérias do lado direito e de azul pelas veias do lado esquerdo, diafanização e fotografia sob transiluminação.

<sup>165</sup> Tal como assinalado por A. Von Haller. (v.Ref.41, pg. 30)

Sendo escassas as referências bibliográficas ao estudo das veias uterinas, encontramos facilmente algumas discrepâncias descritivas, consoante os autores e as técnicas de estudo utilizadas:

S MERCHANT *et al* (2002) observaram em 52% de 81 casos estudados por moldes de injeção vascular, *espaços venosos lacunares* a nível miometrial, no interior dos quais caminham arteríolas miometriais. Não encontrámos outras referências a este achado.

JV SCHLEGEL (1946) descreveu a presença de lagos venosos de dimensões variáveis, até 100 µm de diâmetro, drenando tanto das arteríolas como dos capilares<sup>166</sup>. As observações de G. FARRER-BROWN (1970) estão em desacordo.

A nível do miométrio, G FARRER-BROWN *et al* (1970b) observaram, por técnicas microangiográficas após injeção de produtos radiopacos nas veias uterinas, uma rede complexa de capilares e plexos venosos, drenando para a porção interna do miométrio.

A camada interna do miométrio tem, relativamente, menor densidade vascular, quando comparada com o endométrio, mas quando se observam secções uterinas mais espessas (de cerca de 2,5 mm) por microangiografia, em maiores ampliações, torna-se patente uma profusa rede de capilares e vénulas em íntima relação com os fascículos de fibras musculares lisas. A rede de vénulas que drena da camada interna do miométrio vai gradualmente aumentando em dimensões, à medida em que se vai reunindo radiariamente, em direcção aos plexos que se lançam nas veias arqueadas<sup>167</sup>.

No terço externo do miométrio, o padrão venoso é basicamente similar ao padrão arterial. Curtos ramos venosos de trajecto recto, destacam-se da superfície externa do útero em direcção a veias circunferenciais que se lançam, por sua vez, nos plexos arqueados. As veias arqueadas, em relação directa com as artérias arqueadas, têm um trajecto similar. Cobertas pelos ligamentos largos, terminam nas veias uterinas.

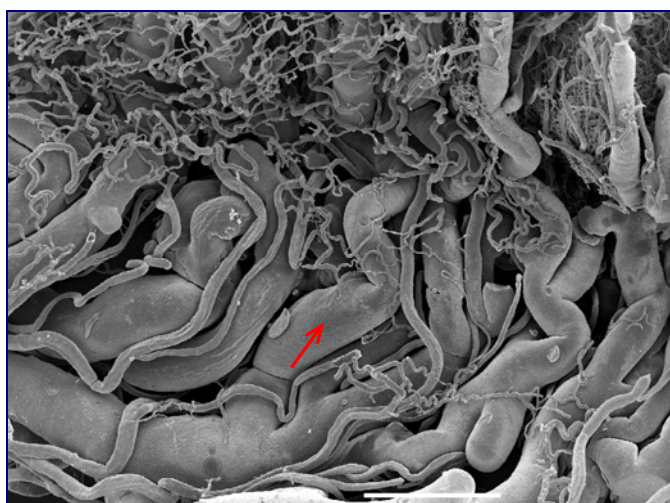
---

<sup>166</sup> JV SCHLEGEL (1946), citado por G FARRER-BROWN, 1970b

<sup>167</sup> G FARRER-BROWN *et al* (1970b)

JA SAMPSON (1913) referiu também a existência de uma zona venosa «pauci-vascular» a nível da camada mais interna do miométrio, atribuindo esse facto à escassez de veias de drenagem, e verificando a existência de uma rica rede de capilares e vénulas. JA Sampson referia-se a esta região como «zona de protecção» com capacidade fisiológica de regulação dos fluxos hemorrágicos, tanto fisiológicos, como patológicos<sup>168</sup>. De facto, as vénulas da camada interna do miométrio encontram-se numa situação de importância estratégica. Qualquer alteração, como por exemplo a presença de fibromiomas, poderá originar congestão endometrial focal e menorragias.

No nosso trabalho de observação ultramicroscópica da vascularização uterina, as melhores imagens de veias miometriais foram obtidas nos espécimes de rato *Wistar* submetidos a administração exógena experimental de compostos contendo progesterona (Fig.75).



**Fig.75 – Veias miometriais de rato *Wistar*, observadas após administração de progesterona, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão orgânica em hidróxido de potássio e observação em microscopia electrónica de varrimento. (x15 – barra: 1 mm).**

<sup>168</sup> JA SAMPSON (1913), citado por G FARRER-BROWN, 1970b

### 2.2.3.1 - Inervação dos vasos miometriais:

Uma vez que verificámos, por trabalho experimental, alguma dificuldade na preparação dos moldes de injeção-corrosão, perante retracção da parede dos vasos miometriais, procurámos explicação fisiológica para esse facto na extensa literatura dedicada à inervação dos vasos uterinos e sua variação fisiológica consoante o teor hormonal.

**a)** - Existe uma abundante rede de **fibras nervosas noradrenérgicas**, profundamente situadas a nível miometrial, em associação com as artérias radiárias e arqueadas. São mais escassas a nível da junção mio-endometrial e raramente encontradas em associação com as arteríolas espiraladas do endométrio (a esse nível, a regulação do fluxo sanguíneo do leito vascular espiralado depende sobretudo de mecanismos não-neurogénicos).<sup>169</sup>

As fibras musculares lisas do miométrio possuem duas origens diferentes a que correspondem diversas funções e estrutura, sendo igualmente diverso o tipo de contracção e a resposta a estímulos farmacológicos: Na camada de *fibras circulares* (mais interna), a contracção das fibras tem alta-frequência e baixa amplitude, até quatro dias antes do parto, em que a contracção se torna mais regular, menos frequente e de maior amplitude.<sup>170</sup>

O modo de distribuição e reactividade da inervação simpática do útero varia desde a infância e ao longo do ciclo menstrual. Os vasos e as fibras musculares do útero são inervados por fibras noradrenérgicas da parte simpática do sistema nervoso autónomo, susceptíveis de reagir aos estímulos endócrinos envolventes e dotadas de plasticidade e capacidade de adaptação às variações fisiológicas do ciclo menstrual e da gravidez. Os estrogénios reduzem consideravelmente os níveis de noradrenalina do tecido uterino. Verifica-se diferente reactividade aos esteróides sexuais por parte das fibras simpáticas miometriais ou por parte das fibras simpáticas perivasculares uterinas, o que parece estar em relação com a dualidade de

---

<sup>169</sup> TY KHONG *et al* (1997)

<sup>170</sup> B BENGTSSON (1982)

inervação simpática do útero, por fibras simpáticas pós-ganglionares longas ou curtas:

*As fibras simpáticas pós-ganglionares longas encontram-se em relação com a musculatura lisa dos vasos, enquanto que as fibras pós-ganglionares curtas se dirigem às fibras musculares miométriais.*<sup>171</sup>

**b)** - Relativamente à **inervação colinérgica** dos vasos uterinos humanos verifica-se que:

- Tanto os ramos da artéria uterina como os da artéria vaginal possuem uma rica inervação colinérgica;
- A artéria ovárica, a artéria tubária e anastomose ovárica da artéria uterina são pouco innervadas;
- As veias uterina e ovárica não possuem inervação colinérgica.<sup>172</sup>

Os estudos imunohistoquímicos revelam que a distribuição e a densidade das fibras nervosas colinérgicas variam consoante as camadas histológicas da parede uterina, predominando a nível do fundo, próximo dos cornos uterinos e na região cervical, uma vez que se associam e predominam nas regiões de fibras musculares circulares, sendo mais escassas nas regiões de fibras longitudinais. Não se verifica variação da concentração deste tipo de fibras nervosas ao longo do ciclo menstrual.<sup>173</sup>

**c)** - A **inervação peptidérgica** concentra-se essencialmente a nível das fibras circulares do miométrio e no endométrio, ocorrendo sobretudo nas porções mais inferiores do útero. São raras as fibras peptidérgicas a nível das fibras musculares longitudinais do corpo.<sup>174</sup>

Existem diferenças regionais na resposta vascular aos estímulos peptidérgicos a nível uterino: As artérias do fundo e do istmo respondem de modo fraco e pouco consistente aos estímulos das prostaglandinas,

---

<sup>171</sup> MM BRAUER *et al* (1999)

<sup>172</sup> F AMENTA *et al* (1979)

<sup>173</sup> E HOUDEAU *et al* (2003)

<sup>174</sup> E HOUDEAU *et al* (1998)

verificando-se respostas mais pronunciadas por parte da musculatura lisa dos vasos das porções cervicais distais.<sup>175</sup>

Nas respostas vasomotoras dos ramos da artéria uterina aos estímulos neuropeptidérgicos, o estímulo contráctil mais eficaz é o da *vasopressina*, seguido por ordem decrescente pela *oxitocina*, *noradrenalina* e *dopamina*. O fluxo sanguíneo uterino é regulado pela complexa interacção destes factores, sendo alguns provenientes das terminações nervosas e outros, circulando como factores humorais.<sup>176</sup>

Como principais *péptidos vaso-activos*, referem-se, na actualidade:

- *angiotensina II* <sup>177; 178</sup>
- *oxitocina* e *vasopressina* <sup>179</sup>
- *péptido natriurético atrial (ANP)* <sup>180</sup>

- As hormonas esteróides ováricas têm um papel importante na regulação da expressão dos receptores de *endotelina* do estroma endometrial e das células epiteliais. <sup>181; 182</sup> O efeito da endotelina-1 sobre a contractilidade da artéria uterina é mediado por receptores existentes a nível do músculo liso arterial.<sup>183</sup> A expressão das endotelinas e dos seus receptores varia ao longo do ciclo menstrual, atingindo níveis máximos na fase pré-menstrual, o que sugere o seu papel parácrino no controle da hemorragia endometrial e,

---

<sup>175</sup> D SVANE *et al* (1990; 1991)

<sup>176</sup> E EKESBO *et al* (1991a; 1991b)

<sup>177</sup> JM ANDERSON *et al* (1981) referem que os péptidos como a *angiotensina II* promovem fosforilação das cadeias leves da miosina do músculo liso da parede vascular, sendo o processo inibido por mecanismos mediados pelo AMP cíclico e calmodulino-dependentes.

<sup>178</sup> Segundo BE COX *et al* (1996), no útero grávido, verifica-se menor resposta à angiotensina II, por menor sensibilidade dos vasos uteroplacentários aos efeitos vasoconstrictores desta substância.

<sup>179</sup> Segundo GC WESTON *et al* (2003), os receptores de *oxitocina* são expressos a nível microvascular do miométrio, o que indica o predomínio da sua acção, a este nível.

Os níveis circulantes de *vasopressina* e *oxitocina* são regulados por influência dos níveis séricos das hormonas esteróides ováricas, com principal influência sobre a secreção de vasopressina, e menor influência sobre a da oxitocina.

<sup>180</sup> M STJERNQUIST *et al* (1995) consideram as *endotelinas* e o *péptido natriurético atrial (ANP)* como os principais péptidos vasoactivos com efeito sobre as artérias uterina e umbilical.

<sup>181</sup> A *endotelina-1* é, segundo G FRIED e U SAMUELSON (1991), um potente vasoconstrictor uterino, provocando contrações lentas e duradouras da parede arterial e das veias. Promove a contracção das fibras musculares lisas, por meio de dois receptores específicos: ETA e ETB.

<sup>182</sup> GP COLLETT *et al* (1996)

<sup>183</sup> Segundo G BODELSON *et al* (1992) O modo de acção parece envolver o influxo de cálcio por canais diferentes dos canais de cálcio convencionalmente descritos para outros tecidos. A endotelina-1 não parece estimular a libertação de outros agentes vasoactivos derivados do endotélio.



posteriormente, na reparação dos tecidos, uma vez que as acções mitogénicas da endotelina podem ter um papel na regeneração e remodelação endometrial.<sup>184; 185</sup>

- A substância P é outro péptido com papel fisiológico na regulação do fluxo sanguíneo. Tem a capacidade de promover aumentos do fluxo sanguíneo uterino, sem interferência da inervação colinérgica ou adrenérgica, por efeito directo sobre as fibras musculares lisas da parede vascular.<sup>186</sup>

- O óxido nítrico é um potente vasodilatador, exercendo a sua acção sobre a parede vascular mediante a libertação de sintetases do óxido nítrico. Contribui assim para a vasodilatação induzida pelos estrogénios.<sup>187</sup>

- A adenosina exerce acção vasodilatadora por intermédio, não só dos seus receptores A2 endoteliais na artéria uterina, como também directamente por diminuição da concentração intracelular de cálcio.

- Por seu lado, as adenilpurinas produzem contracção miometrial por ligação aos receptores A1 da adenosina.

---

<sup>184</sup> LA SALAMONSEN *et al* (1999)

<sup>185</sup> Segundo G FRIED e U SAMUELSON (1991) O neuropéptido Y não tem acção, isoladamente, sobre a artéria uterina, mas provoca aumento do tónus basal das veias uterinas e, em doses elevadas, contracções uterinas, sendo portanto, conjuntamente com a endotelina, um importante modulador da circulação uterina.

<sup>186</sup> BR GRAHAM e B OTTESEN (1982)

<sup>187</sup> WA SALHAB *et al* (2000)

### 2.2.3.2 - No miométrio do útero grávido,

As artérias arqueadas são susceptíveis de responder com diversos graus de resistência às contracções uterinas. No caso de contracções localizadas ao miométrio subplacentar, a resistência das artérias arqueadas não difere durante ou após as contracções. Por outro lado, quando as contracções envolvem o miométrio placentário, a resistência destas artérias aumenta significativamente, com consequente redução do fluxo vascular local.<sup>188</sup>

O estado de gravidez caracteriza-se pela ocorrência de vasodilatação substancial, associada a alterações significativas das propriedades de actividade contráctil das artérias uterinas de resistência (artérias radiárias), sendo esse efeito especialmente enaltecido pela diminuição da reactividade miogénica e pela sensibilidade intrínseca da parede vascular.<sup>189</sup>

Tal como assinalado por H.J.KLIMAN, no seu *Comentário* sobre fluxo sanguíneo útero-placentário<sup>190</sup>, se os vasos uterinos num estado não-gravídico supriam a vascularização de um órgão de cerca de 50 gr., carregando cerca de 1% do *output* cardíaco, esses mesmos vasos terão de suportar, na gravidez de termo, o suprimento sanguíneo do conjunto de útero, placenta e feto, com um peso aproximado de 5 000 gr. A duplicação do número de vasos uterinos apenas duplicaria o fluxo total de sangue através da placenta. Aplicando as leis da hemodinâmica, de POISEUILLE<sup>191</sup>, verifica-se que a duplicação do diâmetro do lume vascular aumenta o fluxo sanguíneo em cerca de 16 vezes. E, por comparação entre os vasos de úteros em estado não-gravídico e de úteros em gravidez de termo, verifica-se que o lume destes vasos pode aumentar até 10 vezes o diâmetro original, permitindo aumentos do fluxo sanguíneo de até 10 000 vezes.

---

<sup>188</sup> AD KOFINAS *et al* (1993)

<sup>189</sup> G OSOL (1993)

<sup>190</sup> K. KLIMAN (2000)

<sup>191</sup> O fluxo sanguíneo é proporcional ao raio do lume vascular  $\times 10^4$

Os péptidos endoteliais vasoactivos também participam na regulação da actividade miometrial e da circulação uteroplacentária, durante a gestação. É o caso, por exemplo da *relaxina* que exerce efeitos inibitórios directos sobre a contracção das fibras musculares lisas dos vasos miometriais.<sup>192</sup>

A relaxina tem implicações na regulação de diversos fenómenos a nível genital feminino. Tem efeitos uterotrópicos, actuando sobre a malha de tecido conjuntivo, tanto a nível endometrial, como a nível miometrial, por desorganização dos tecidos conjuntivos, e acção sobre as artérias da camada média do miométrio, promovendo aumento do fluxo sanguíneo e da vascularização.<sup>193</sup>

Na gravidez, tanto a *endotelina-1*, como a *endotelina-3* exercem os seus efeitos constritores tanto sobre as arteríolas endometriais, como sobre os tecidos miometriais das mulheres grávidas de termo. As respostas à endotelina-1 são mais potentes do que à noradrenalina, por parte das fibras musculares lisas das artérias miometriais, e mais potentes do que à oxitocina, por parte das fibras do miométrio.<sup>194</sup> Porém, comparando os efeitos da endotelina-1 sobre úteros grávidos e sobre úteros não grávidos, apesar de esta substância ser um potente vasoconstrictor de ambos, verifica-se diminuição da capacidade de resposta aos estímulos da endotelina, ao longo da gestação.<sup>195</sup>

---

<sup>192</sup> LK PETERSEN (1991)

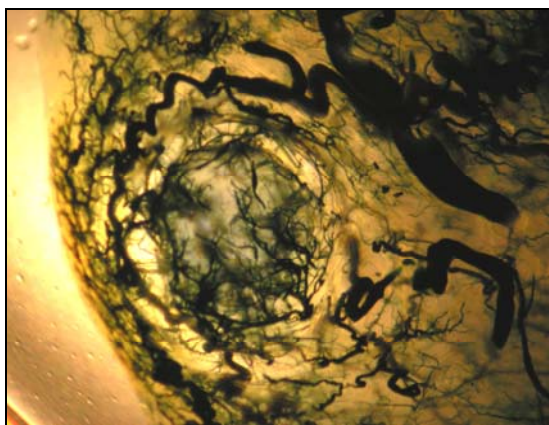
<sup>193</sup> P VASILENKO *et al* (1986)

<sup>194</sup> K WOLFF *et al* (1993)

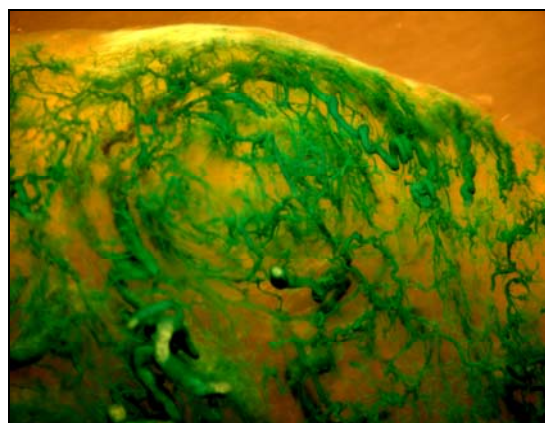
<sup>195</sup> D YANG e KE CLARK (1992)

### 2.2.3.3 - Miométrio do útero no envelhecimento:

Por fim, na maioria dos espécimes por nós analisados, detectam-se características formações vasculares arredondadas, com disposição concêntrica em relação a focos avasculares de fibras musculares lisas laminarmente dispostas (Figs. 76 e 77)<sup>196</sup>. Tais focos miomatosos foram observados com uma frequência correspondente à indicada pelos estudos epidemiológicos consultados<sup>197</sup>. Apesar de serem genericamente considerados como patologia, implicando terapêutica, optámos por incluir aqui alguma referência ao fenómeno que alguns autores consideram parte de processo degenerativo inevitável com o envelhecimento da população<sup>198</sup>.



**Fig. 76 – Disposição característica dos ramos de artéria radiária a nível miometrial, em torno de um foco miomatoso incipiente a nível sub-seroso do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x30)**



**Fig.77 – Rede vascular de mioma subseroso do corpo de útero humano de 55 anos, observado à lupa estereoscópica, após injeção vascular de *Micropaque®*, diafanização e transiluminação com 45° de inclinação (x30).**

<sup>196</sup> Por modificação do ângulo inclinação da fonte de luz para transiluminação das peças diafanizadas, verificamos a veracidade das observações de J. SAMPSON (1912).

<sup>197</sup> Sendo assintomáticos em cerca de metade dos casos, H. DIVAKAR (2008) calcula a prevalência dos fibromiomas em 50% da população, aos 50 anos de idade, sendo de 30%, na terceira década de vida.

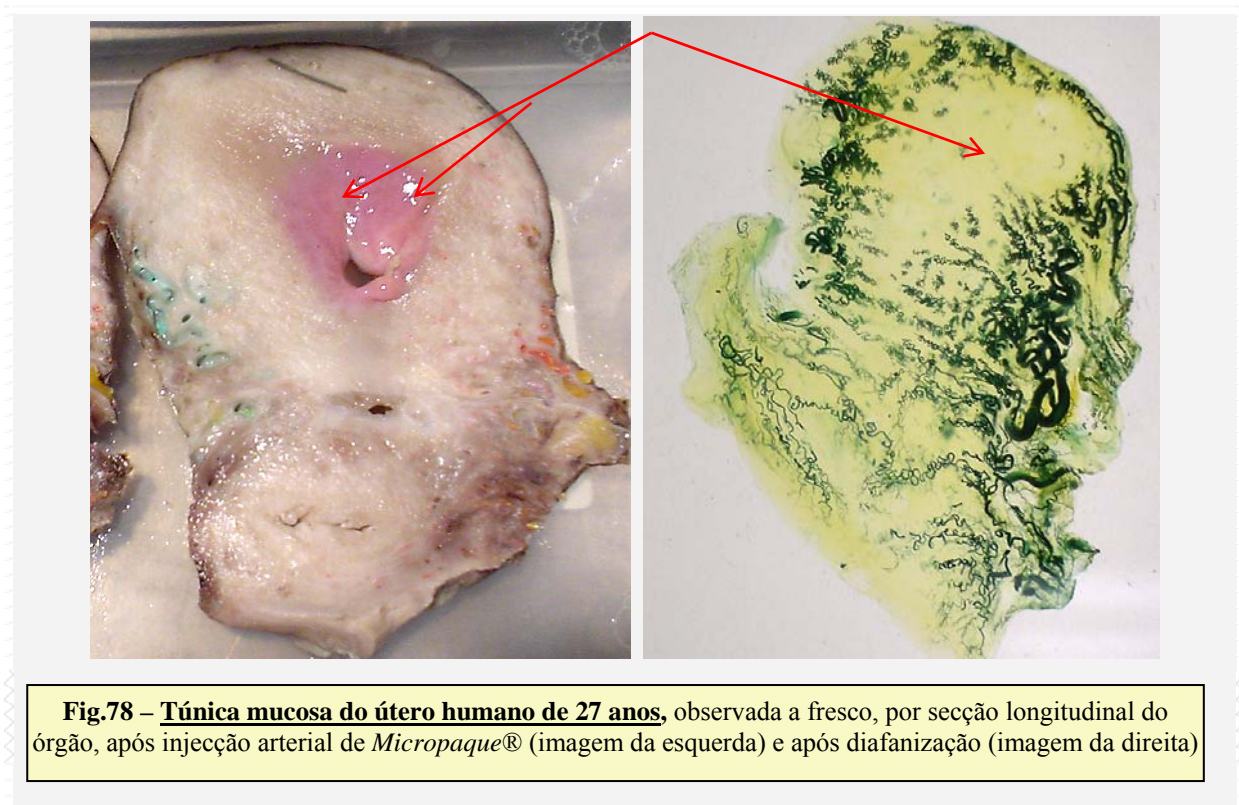
<sup>198</sup> R. NAEYE (1983) refere, por observação de espécimes uterinos colhidos por autópsia, verificar um aumento da incidência de lesões escleróticas das artérias miometriais, em relação directa com a idade: 11% dos 17 aos 19 anos; 37% dos 20 aos 29; 61% dos 30 aos 39 anos, e 81% após os 39 anos.



### **2.3. TÚNICA MUCOSA (ENDOMÉTRIO)**

O endométrio é das estruturas mais dinâmicas e variáveis do organismo. É uma camada fina e friável, com aspecto e estrutura diferentes a nível do corpo e do colo.

A mucosa do corpo uterino reveste de modo uniforme toda a superfície interior do corpo do órgão, continuando-se, sem limite nítido com a mucosa tubária, superiormente, e com a mucosa do colo, inferiormente. A espessura desta camada é máxima a nível da porção média do corpo do útero, diminuindo gradualmente, tanto em direcção ao colo, como em direcção ao fundo (Fig.78).



### 2.3.1 - Estrutura anatômica:

Consoante a fase do ciclo menstrual, podem-se encontrar duas camadas no endométrio:

- A *camada basal* (*stratum basalis*), profunda, muito delgada, sofre poucas modificações ao longo do ciclo menstrual;
- A *camada funcional* (*stratum functionalis*), superficial, sede de modificações cíclicas, desaparece por descamação no período menstrual. É um tecido temporário, com menor organização estrutural que as outras mucosas do organismo.

A camada funcional pode, por sua vez, ser subdividida em duas zonas:

- a *zona compacta*, constitui cerca de  $\frac{1}{4}$  da espessura da mucosa;
- a *zona esponjosa* constitui cerca de metade da espessura da mucosa.

I.R. KAISERMAN e H.A. PADYKULA (1989) definem igualmente quatro zonas no endométrio, *de acordo com o aspecto ecográfico* específico<sup>199</sup>:

- *zona funcional I*, de epitélio luminal;
- *zona funcional II*, no segmento recto das glândulas;
- *zona basal III*, nos segmentos intermédios das glândulas;
- *zona basal IV*, nos segmentos basais das glândulas.

Durante as fases do ciclo com predomínio estrogénico, verifica-se heterogeneidade celular epitelial na zona funcional I e homogeneidade da zona funcional II. Durante as fases de predomínio da progesterona, verifica-se menor distinção ultra-estrutural entre as zonas funcional II e basal III. Na fase pós-ovulatória, a diferenciação celular da zona IV poderá representar um conjunto de células progenitoras essenciais para a regeneração endometrial pós-menstrual e para o desenvolvimento placentário materno.<sup>200</sup>

---

<sup>199</sup> Anteriormente, já G.W. BARTELMEZ (1956), baseado no estudo de mais de 300 úteros humanos e de macaca *Rhesus*, obtido por necrópsia, descreve quatro zonas histológicas no endométrio dos primatas:

- *Zona I*, de epitélio superficial, desorganizado e picnótico durante a menstruação; coberta de epitélio em fase de desenvolvimento, nas fases de reparação e cicatrização; mas avascular, nas fases foliculares;
- *Zona II*, correspondente à *zona compacta*, observada nas fases iniciais da gravidez, possuindo um estroma mais abundante do que o epitélio glandular;
- *Zona III*, correspondente à *zona spongiosa*, constituída por epitélio glandular irregular, com maior densidade glandular, muito menos responsiva à influência das hormonas ováricas;
- *Zona IV*, correspondente à *zona basal*, tal como descrita por SCHRÖDER, é a região do endométrio menos rica em fibras reticulares.

<sup>200</sup> IR KAISERMAN e HA PADYKULA (1989)



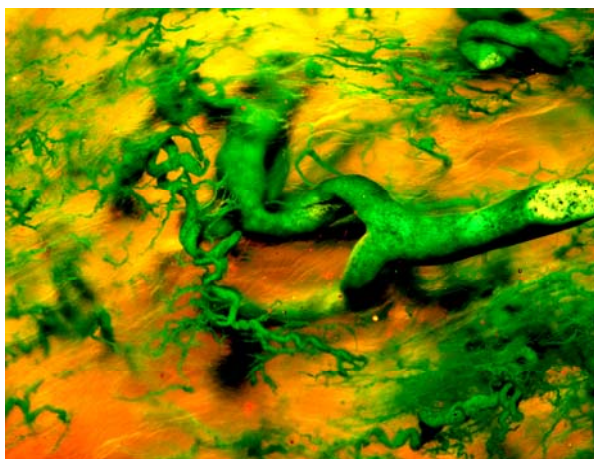
### 2.3.2- Vasos do endométrio:

A maioria das perdas hemorrágicas menstruais verifica-se através das arteríolas espiraladas. A constituição da parede destes vasos é fundamental para a regulação do fluxo menstrual.

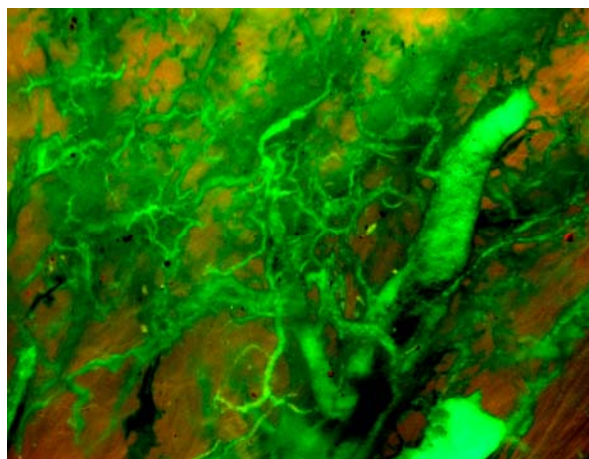
Todo o sistema vascular endometrial sofre alterações estruturais ao longo do ciclo, em associação com as alterações estruturais da parede uterina.<sup>201</sup>

#### 2.3.2.1- Artérias endometriais:

As artérias endometriais originam-se das artérias radiárias internas, ramos das artérias arqueadas que atravessam o miométrio, paralelamente à superfície uterina. As artérias radiárias internas (Figs.79; 80 e 81) apresentam uma espessa túnica muscular, intimamente envolvida pelas fibras miometriais.



**Fig.79 - Artéria arqueada, originando artérias radiárias e ramos de origem das artérias endometriais**, observados à lupa estereoscópica, em corte transversal do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque*®, diafanização e transiluminação com 30° de inclinação (x10)

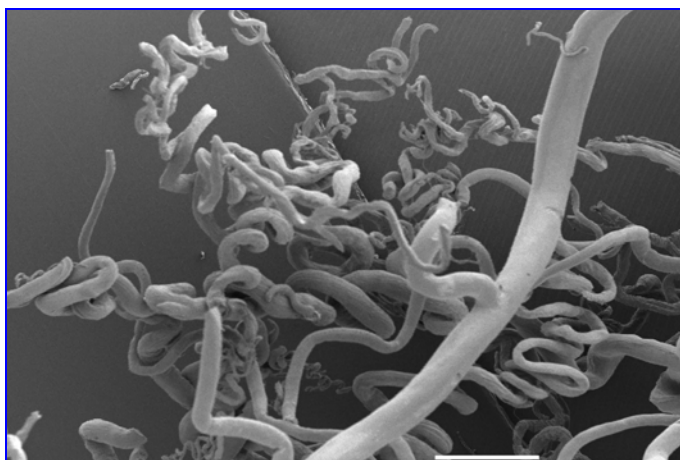


**Fig.80 - Artéria radiária e ramos de origem das artérias endometriais**, observados à lupa estereoscópica, em corte transversal do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque*®, diafanização e transiluminação com 30° de inclinação (x10)

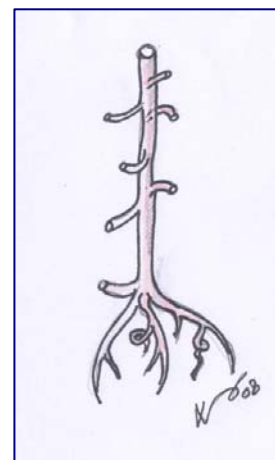
Ao penetrar na camada basal do endométrio, cada artéria radiária toma o nome de *artéria basal*, dando origem às *arteríolas basais*, de trajecto recto.

<sup>201</sup> A OGURA e T NISHIDA (1988)

Ao chegar à camada funcional do endométrio, cada artéria basal origina *arteríolas terminais, espiraladas*, responsáveis pela vascularização da camada funcional. (Figs.81 e 82)



**Fig.81 – Artéria radiária interna de útero humano**, observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão completa do parênquima (x15 – barra = 1mm).



**Fig.82 – Artéria radiária interna humana** representação esquemática da ramificação arterial.

A túnica média dos ramos arteriais uterinos é mais densa e mais desenvolvida a nível dos vasos miometriais, verificando-se adelgaçamento por desaparecimento progressivo do componente de fibras elásticas desta camada, à medida que as artérias atravessam a junção mio-endometrial, até ao endométrio superficial.<sup>202</sup>

No endométrio prépubertário, a rede arterial é constituída por arteríolas curtas e rectas. As arteríolas espiraladas surgem apenas na puberdade, sob influência hormonal.

Com o aumento de espessura da túnica endometrial ao longo do ciclo menstrual, as arteríolas terminais crescem em comprimento. Mas como esse crescimento arteriolar é mais rápido que o crescimento da camada funcional do endométrio, resulta a formação de espirais por enroscamento, o que levou William HUNTER (1774)<sup>203</sup> a denominar estas arteríolas terminais de *arteríolas espiraladas* (“coiled”), devido ao seu característico aspecto «enroscado» (Figs. 83 e 84).

<sup>202</sup> KA STARZYC *et al* (1999)

<sup>203</sup> citado por CM SALAFIA e R PIJNEBORG (2000)



**Fig. 83 – Arterias espiraladas humanas**, observadas em secção transversal da parede do corpo uterino, após injeção vascular de *Micropaque*®, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação.



**Fig.84 – Arteriolas espiraladas da camada funcional do miométrio humano**, observadas em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® e corrosão. (x15 – barra = 1mm)

O grau de enroscamento é máximo por volta do 24º dia do ciclo, sob influência da progesterona. As arteriolas espiraladas da camada funcional do endométrio são mais reactivas a influências hormonais do ciclo menstrual, contrariamente às arteriolas rectas da camada basal, que são muito menos reactivas. <sup>204</sup>

E. DEBIASI (1962) demonstrou que todas as arteriolas uterinas são espiraladas, independentemente da sua localização (serosa, miométrio, ou endométrio) (v. Fig.93). KM ABBERTON <sup>205</sup> refere que o grau de enroscamento das arteriolas espiraladas depende da concentração em alfa-actina das fibras musculares lisas da sua parede, que varia consoante as camadas histológicas da parede uterina. A distribuição de alfa-actina em torno da parede das arteriolas endometriais, varia ao longo do ciclo menstrual. Verifica-se ainda uma maior concentração de certos factores promotores da angiogénese, como o factor de crescimento endotelial ( $\beta$ -TGF), ou a endotelina, na proximidade da parede arteriolar, nas fases proliferativas do ciclo menstrual, decrescendo depois com a idade e na menopausa.

Demonstra-se heterogeneidade dos componentes histoquímicos da membrana basal microvascular, verificando-se desaparecimento gradual

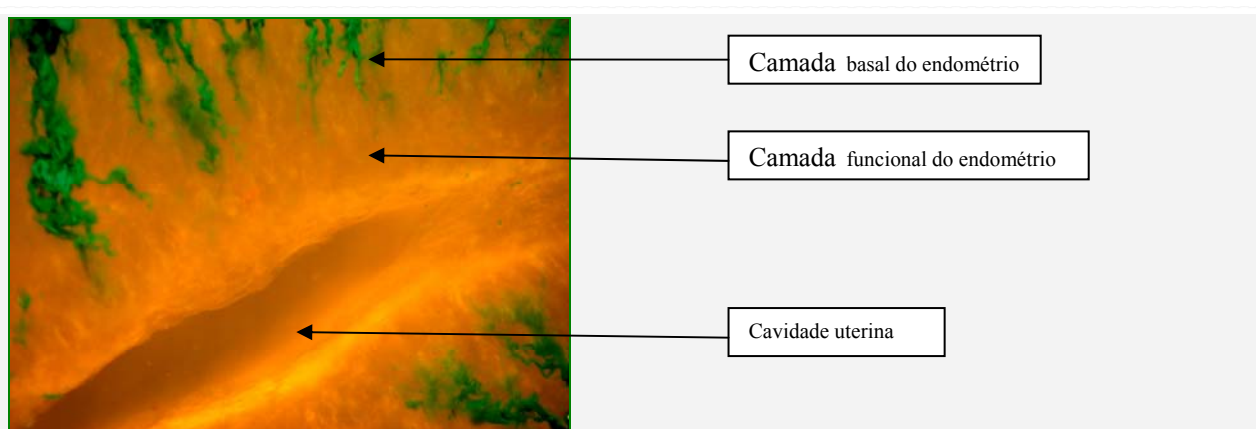
<sup>204</sup> M APPLEBAUM (2000)

<sup>205</sup> KM ABBERTON *et al* (1996; 1999)

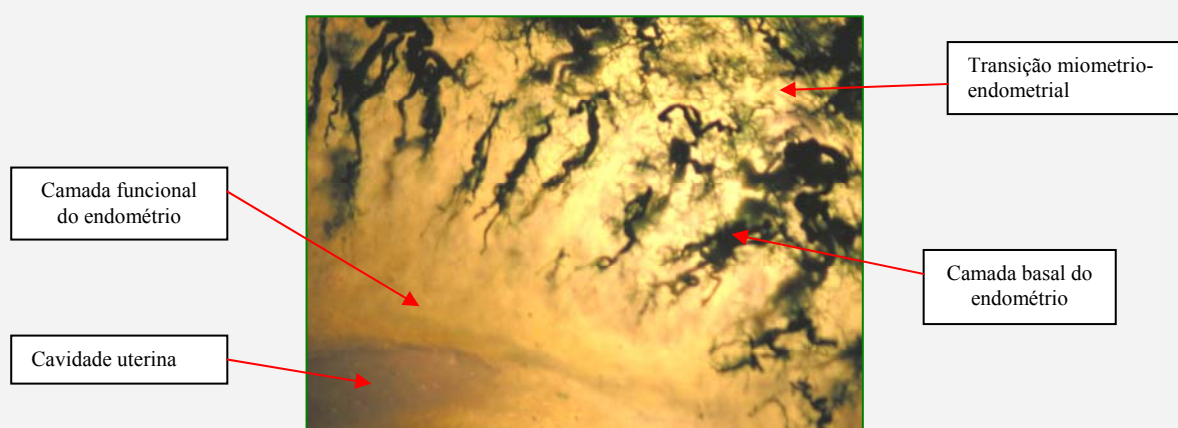
dos proteoglicanos durante a fase menstrual, o que parece indicar o seu papel na remodelação vascular das fases pós-menstruais do ciclo.<sup>206</sup>

De modo semelhante ao que efectuámos em todos as camadas uterinos, analisámos, no nosso trabalho de investigação, as características macroscópicas e microscópicas dos vasos endometriais humanos:

Na maioria dos casos analisados, verificámos haver entre o miométrio e o endométrio, uma brusca transição para zonas mais “paucivasculares”<sup>207</sup>, tornando mesmo por vezes difícil a observação da rede capilar da camada funcional (luminal) da túnica mucosa (Fig. 85 e 86).



**Fig.85 – Brusca transição para zonas menos densamente vascularizadas**, tal como caracteristicamente observada a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque*®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação com 45° de inclinação. (x30)



**Fig.86 – Aspecto característico da vascularização endometrial, exibindo brusca transição para zonas de menor densidade vascular**, tal como caracteristicamente observado a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque*®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x40)

<sup>206</sup> FD KELLY *et al* (1995)

<sup>207</sup> Termo utilizado no sentido da  *muito menor densidade vascular*

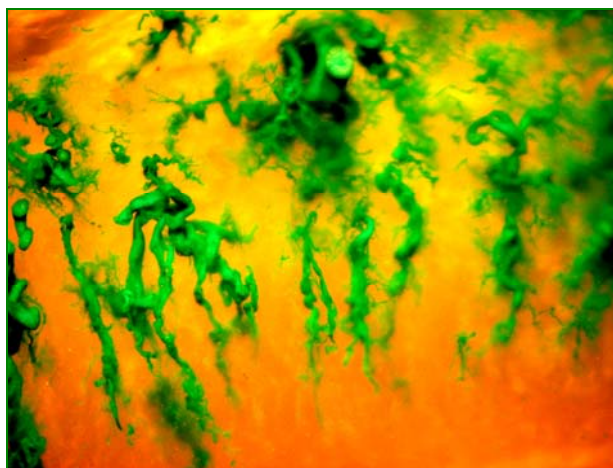


Tal dado de observação, sobreponível a anteriores observações efectuadas por anatomistas dos séculos XVIII e XIX, corresponde certamente a observações efectuadas com baixas ampliações.

Outra razão para esta súbita diminuição de densidade do tecido vascular uterino, a nível da túnica mucosa, poderá corresponder a observações efectuadas em fases de regressão histológica, ditadas pelas variações hormonais do ciclo menstrual.

Por esse motivo, uma vez delineado o padrão de estratificação vascular por diafanização, procedemos à análise cuidadosa da micro-angio-arquitectura da camada funcional do endométrio, sempre com ampliações superiores a 30x, e dando preferência à injeção de produtos que reconhecidamente atravessem o lume capilar, como é o caso do *Mercox*®<sup>208</sup>. (v. Figs. 90; 95; 96)

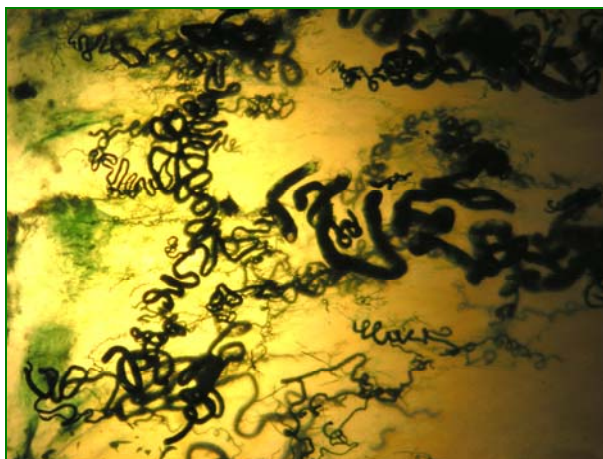
**a)** – A nível da camada basal do endométrio, observámos como padrão característico, a origem das artérias espiraladas, ramos terminais das artérias radiárias, ou dos colaterais mais longos destas mesmas artérias (Fig. 87).



**Fig.87 – Artérias espiraladas na camada basal do endométrio, originadas nos ramos terminais das artérias radiárias**, observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque*®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação com 45° de inclinação. (x10)

<sup>208</sup> O *Mercox* é uma resina acrílica (*metil- metacrilato*) de baixa viscosidade, especificamente produzida no Japão para uso em Microscopia Electrónica, cujas partículas esféricas facilmente atravessam capilares de  $5,6 \pm 1,9 \mu\text{m}$  de diâmetro (FE HOSSLER, 1998).

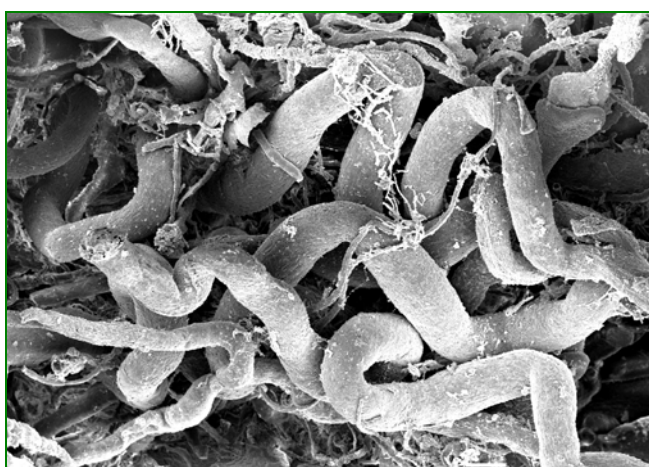
**b)** – A nível da camada funcional do endométrio, o aumento do poder de resolução do microscópio, faculta a observação das artérias espiraladas (Figs. 88; 89 e 90).



**Fig.88 – Artérias e arteríolas espiraladas na camada funcional do endométrio**, observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque*®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x20)



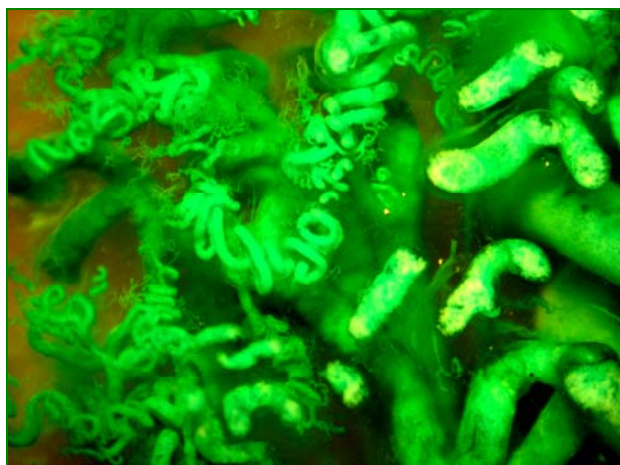
**Fig.89 – Artérias espiraladas da camada funcional do endométrio**, observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Micropaque*®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação com inclinação de 45°. (x40)



**Fig.90 – Artérias espiraladas do endométrio**, observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento. (x75: barra – 100 µm)

Um dos aspectos que nos mereceu atenção foi certamente o facto de, independentemente da qualidade ou da técnica de injeção vascular, a densidade vascular do endométrio em artérias espiraladas e em ansas vasculares nos parecer variar substancialmente consoante a idade ou a fase do ciclo menstrual. Será esse um dos parâmetros mais interessantes de análise em estudo experimental.

Nas diversas observações em lupa estereoscópica, de endométrios humanos diafanizados após injeção arterial de *Micropaque®*, surgiu-nos a dúvida, perante a densidade vascular, se na realidade, alguns dos vasos espiralados não seriam *vénulas espiraladas*, a par das artérias espiraladas (Fig. 91 e 92).



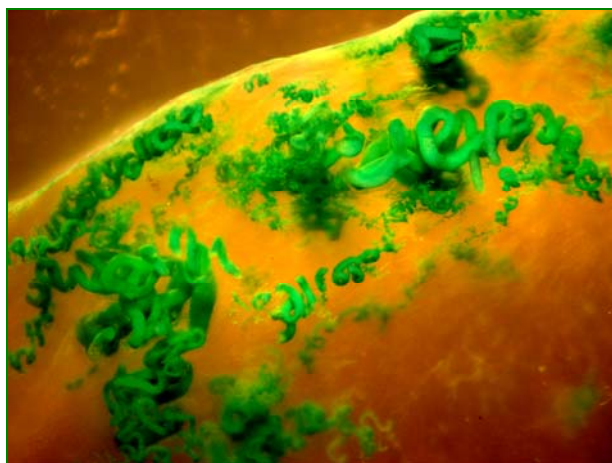
**Fig.91 – Vasos espiralados do endométrio humano**, observados a nível do corpo uterino, após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais e diafanização. (x30)



**Fig.92 – Vasos espiralados do endométrio humano**, observados a nível do corpo uterino, após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais e diafanização. (x30)

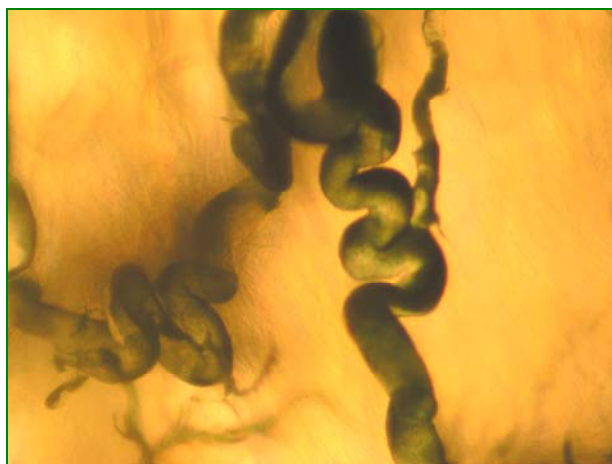


Ainda outro dos aspectos com interesse foi a observação, coerente com os achados de DEBIASI (1962), de encontrarmos artérias espiraladas em todos os estratos histológicos do útero, como exemplificado na Fig. 93, em que se observam vasos espiralados a nível subseroso, no fundo uterino humano.



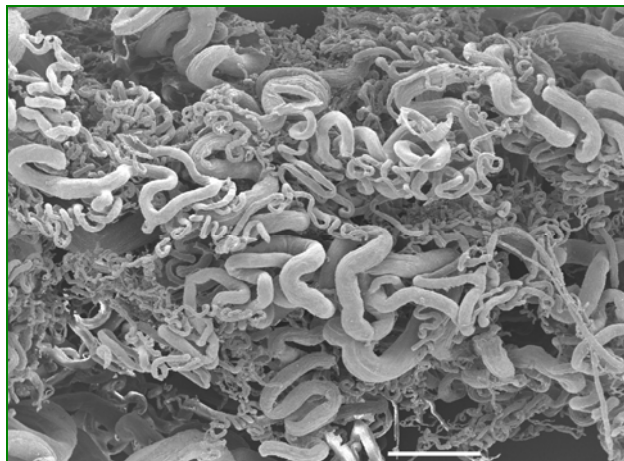
**Fig.93 – Vasos espiralados humanos**, observados a nível subseroso no miométrio do corpo uterino, após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais e diafanização. (x10)

Na região luminal da camada funcional do endométrio, as artérias e arteríolas espiraladas originam numerosos capilares colaterais e terminais (Fig. 94).

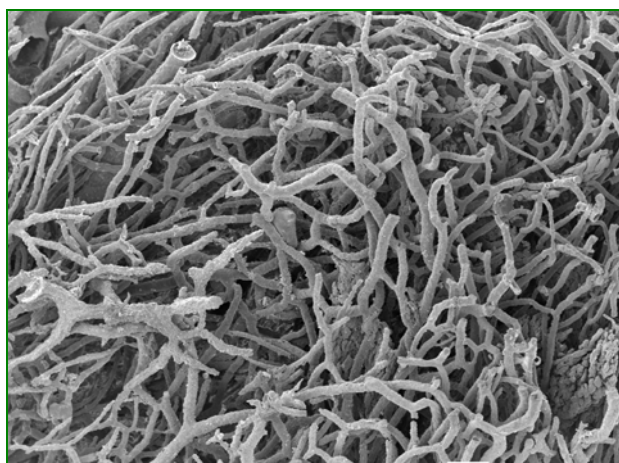


**Fig.94 – Vasos espiralados humanos originando ramos colaterais**, observados em lupa estereoscópica a nível do endométrio do corpo uterino, após injeção arterial de *Micropaque®*, secções transversais, diafanização e transiluminação transversal. (x40)

Em resultado da ramificação das arteríolas espiraladas, verificam-se anastomoses artério-venosas e a resultante REDE CAPILAR, disposta em torno das aberturas das glândulas endometriais (Fig. 95 e 96)



**Fig. 95 – Vasos espiralados da camada basal de endométrio humano de 27 anos**, observados em microscopia electrónica de varrimento, a nível do corpo uterino, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão. (x15; barra – 1mm)



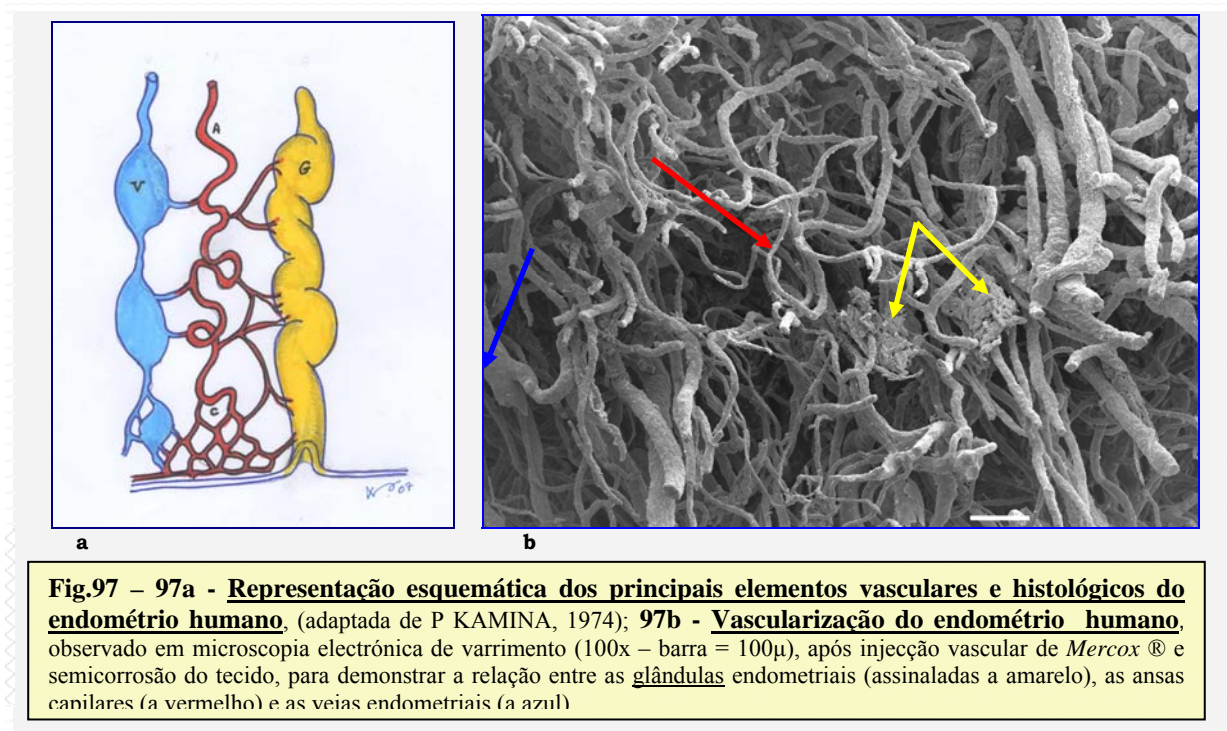
**Fig.96 – Rede capilar da camada funcional de endométrio humano de 27 anos**, observada em microscopia electrónica de varrimento, a nível do corpo uterino, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão. (x75; barra – 100µm)

Será importante contabilizar a densidade em ansas vasculares e o grau de espiralização vascular endometrial, analisando esses aspectos em termos da criteriosa pesquisa de parâmetros morfológicos indicativos do estado hormonal do endométrio. Para esse efeito, elaborámos protocolo de experimentação animal em que, para além da observação das variações ao longo da vida e das diversas fases do ciclo hormonal feminino, propomos igualmente observação após administração exógena de produtos hormonais correntemente empregues em Ginecologia.

### 2.3.2.2- Veias endometriais:

Os três principais elementos da mucosa uterina são as veias, volumosas e dilatadas; as artérias; e as glândulas. (Fig.97)

O sistema capilar arterial drena directamente para o sistema venoso.



O sistema capilar venoso termina nas veias que correm paralelamente à superfície epitelial, a qual por sua vez, é drenada por troncos colectores venosos miometriais que apresentam dilatações ampulares (Fig.97a).

As veias têm uma direcção perpendicular à da camada basal.

A rica rede venosa periglandular lança-se directamente nesses troncos venosos. Os troncos venosos da camada basal continuam-se pelas veias basais.

Segundo JA SAMPSON (1913), o fluxo menstrual normal corresponde inteiramente a uma hemorragia venosa, proveniente do rico plexo venoso endometrial e essa hemorragia só é possível graças às alterações cíclicas que ocorrem nesse plexo vascular<sup>209</sup>.

<sup>209</sup> JA SAMPSON (1913), citado por G. FARRER-BROWN *et al* (1970)b

Nos úteros pós-menopáusicos, verifica-se alteração do padrão venoso, por diminuição da densidade vascular, sendo o endométrio menos vascularizado e a rede venosa miometrial, menos proeminente<sup>210</sup>.

Os estudos ultra-estruturais dos ramos de origem das veias uterinas definem a existência de três camadas musculares na sua parede:

- A camada mais interna de fibras musculares lisas, é directamente sub-endotelial, sem interposição de membrana elástica;
- A camada média é constituída por fibras musculares lisas de disposição circular;
- A camada mais externa, com fibras de direcção longitudinal, é rica em colagénio e fibras nervosas que, a esse nível penetram na parede das veias.

Estas observações são consistentes com a capacidade de os ramos da veia uterina se distenderem substancialmente em resposta às necessidades circulatórias locais.<sup>211</sup>

Não se verificam alterações significativas do diâmetro das veias uterinas ao longo do ciclo. Já com o decorrer da gravidez, verifica-se um progressivo aumento do calibre venoso que parece estar relacionado com a produção local de hormonas<sup>212</sup>.

Por outro lado, o endotélio venoso poderá ainda ter um papel na regulação local da hemostase, por via da síntese e armazenamento de factores da coagulação, tais como o Factor de von Willebrand.<sup>213</sup>

Verificam-se variações cíclicas da expressão de Factor VIII pelas células endoteliais do endométrio, com aumento gradual ao longo da fase proliferativa, e diminuição na fase secretora.<sup>214</sup>

Existem numerosas **comunicações artério-venosas**, sobretudo na porção superficial da camada funcional, próximo do 24º dia do ciclo (Fig.98).

---

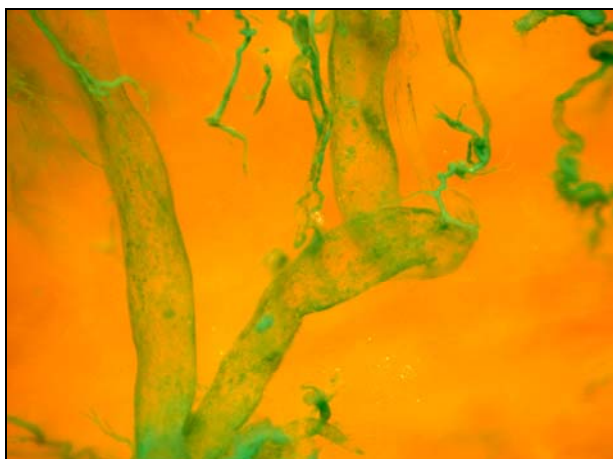
<sup>210</sup> G FARRER-BROWN *et al* (1970)b

<sup>211</sup> RW STONES *et al* (1994)

<sup>212</sup> TR FORBES e E TAKU (1975)

<sup>213</sup> RW STONES *et al* (1994)

<sup>214</sup> PD ZHU e Z GU (1998)



**Fig.98 - Comunicações artério-venosas, observadas na camada basal do endométrio humano**, em fase menstrual, por meio de lupa estereoscópica em secção transversal do corpo do útero, após injeção intra-arterial de *Micropaque®*, diafanização e transiluminação com 45° de inclinação.

A presença de comunicações veno-arteriais faz parte de um mecanismo através do qual as vénulas influenciam directamente o comportamento arterial, por transmissão de sinais moleculares. Verifica-se assim, a nível uterino, que as comunicações veno-arteriais estabelecem uma via de sensibilidade a péptidos vaso-activos, como a endotelina-1.<sup>215</sup>

Admite-se ainda que o mecanismo da luteólise, regulado pelo útero, envolva igualmente uma via veno-arterial<sup>216</sup>. Por outro lado, na gravidez, calcula-se que a presença de anastomoses artério-venosas seja responsável pelo desvio de cerca de 20% do fluxo sanguíneo uterino para o sangue venoso materno.<sup>217</sup>

J. SCHLEGEL atribuía, em 1946, a isquémia superficial da menstruação à existência de anastomoses artério-venosas no endométrio, demonstrando por métodos histológicos em material de necrópsia, a existência de arteríolas penetrando em seios venosos. G.W.BARTELMEZ (1956), comentando esses resultados, refere a inexistência de verdadeiras anastomoses artério-venosas a nível endometrial, aceitando apenas a hipótese da continuidade capilar, a nível das zonas mais luminais do endométrio. Observou, em secções histológicas de úteros, após injeção de gelatina corada, que a comunicação entre artérias e veias se estabelece apenas por via de capilares.<sup>218</sup>

<sup>215</sup> G CELIA e G OSOL (2002)

<sup>216</sup> RJ MAPLETOFT e OJ GUNTHER (1975)

<sup>217</sup> SI MILLER *et al* (1998)

<sup>218</sup> GW BARTELMEZ. (1956)



### **2.3.2.3- Linfáticos:**

Os linfáticos penetram no órgão através das pregas laterais da serosa, na proximidade do mesovário, caminhando na vizinhança dos vasos sanguíneos.

Os linfáticos peri-arteriais envolvem a parede dos troncos arteriais, formando uma rede rica e irregular.<sup>219</sup>

São mais abundantemente distribuídos a nível miometrial, sendo mais escassos e finos os capilares encontrados a nível endometrial.

Existe uma rica rede de vasos linfáticos anastomosados, em torno dos fundos de saco glandulares, não se encontrando linfáticos no terço superior da camada funcional. O fluido tissular é drenado por fenestras existentes na parede dos capilares venosos endometriais.<sup>220</sup>

Os vasos linfáticos uterinos são constituídos por um fino endotélio, de lâmina basal descontínua, sendo ainda caracterizados pela presença de filamentos ancorados, algumas células mononucleares e restos celulares, a nível luminal.<sup>221</sup>

Os capilares linfáticos estão separados do mesotélio por tecido conjuntivo e/ou fibras musculares. Observam-se numerosos espaços lacunares linfáticos em relação directa com as fossetas peritoneais.<sup>222</sup> A parede vascular linfática apresenta algumas fibras nervosas colinérgicas, de direcção longitudinal no tecido conjuntivo perivascular.<sup>223</sup>

Os colectores linfáticos têm uma camada endotelial e uma camada muscular, formando uma banda contínua, rica em fibroblastos. São rodeados por uma fina rede microvascular de *vasa vasorum*.<sup>224</sup>

---

<sup>219</sup> G SACCHI *et al* (1990)

<sup>220</sup> WISLOCKI e DEMPSEY, (citados por P KAMINA, 1974); JR HEAD e LL SEELING Jr. (1984); FJ CORNILLIE *et al* (1985); B SAILER (2000)

<sup>221</sup> JR HEAD e LL SEELING Jr. (1984)

<sup>222</sup> T DOBOSZYNSKA *et al* (1999)

<sup>223</sup> G SACCHI *et al* (1979)

<sup>224</sup> B GAWRONSKA *et al* (1997); A ZEZULA-SZPYRA *et al* (1997)

Verificando que alguns dos componentes da rede linfática uterina se encontram em íntima associação com as artérias ováricas, S.E. ABDEL RAHIM postulou que os linfáticos uterinos constituem uma via de transferência de prostaglandina  $F2\alpha$  do útero para o ovário, no fenómeno da luteólise.<sup>225</sup>

O envolvimento da anastomose arterial utero-ovárica pela rede venosa ovárica é a principal via de transferência de hormonas esteróides do ovário para o útero. Porém, estudos recentes<sup>226</sup> demonstram que uma rica rede capilar linfática, proveniente das regiões adventícias circundantes do seio venoso ovárico, envolve os ramos da artéria ovárica que vascularizam as regiões fúndicas laterais, próximas dos cornos uterinos, o que poderá indicar que a rede linfática ovárica constitui uma provável via acessória de transferência das hormonas esteróides, da rede arterial ovárica para o útero.

Os capilares linfáticos, apostos à adventícia dos vasos uterinos, podem igualmente servir de meio de transporte de esteróides aos nervos periarteriais, contribuindo assim para a regulação neurológica das variações cíclicas de fluxo sanguíneo uterino, relacionadas com a modulação hormonal.<sup>227</sup>

---

<sup>225</sup> SE ABDEL RAHIM e KP BLAND (1985)

<sup>226</sup> CS POW e L MARTIN (1995); SP FORD (1982a)

<sup>227</sup> SF FORD (1982a)



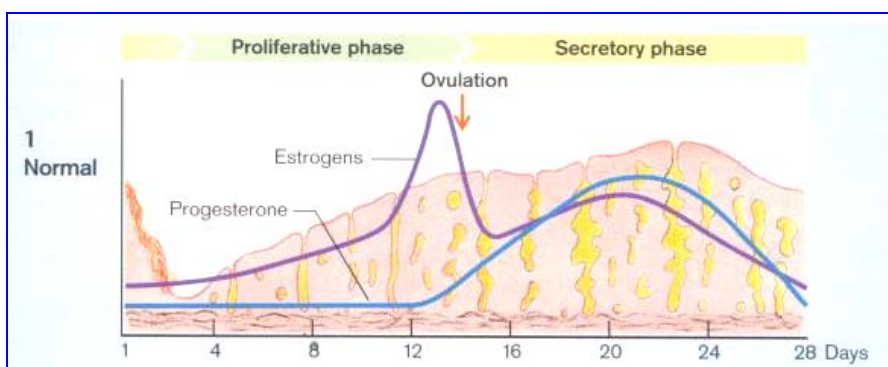
### 2.3.3- Variação fisiológica da estrutura e da vascularização uterina:

#### 2.3.3.1- Variações da estrutura do endométrio ao longo do ciclo menstrual:

##### a)- Estrutura endometrial:

O Endométrio humano é um tecido dinâmico, em resposta às variações cíclicas das hormonas esteróides, sofrendo ciclos bem caracterizados de *proliferação, diferenciação, e degeneração* dos tecidos.

Durante a idade fértil, na ausência de gravidez, o endométrio sofre uma série de alterações cíclicas, culminando no processo da menstruação. A camada funcional do endométrio é sede recorrente de lesão fisiológica e reparação.



**Fig.99– Variação cíclica do endométrio, consoante os níveis de hormonas esteróides.** (Extraído de S. SILBERNAGL, F. LANG, *Color Atlas of Pathophysiology*, Thieme, New York, 2000)

G.W. CORNER e W.M. ALLEN (1929), e J.E. MARKEE (1940) estabeleceram o papel fundamental das hormonas esteróides na regulação das alterações cíclicas endometriais:

- A secreção de *progesterona* é fundamental para a manutenção da gravidez pela indução de adaptações dos tecidos endometriais mais susceptíveis ao estradiol;
- As hormonas esteróides actuam por via de receptores específicos, capazes de iniciar uma cascata de expressão genética de acontecimentos

cruciais, conducentes à implantação e desenvolvimento da gravidez com sucesso<sup>228</sup>;

- A menstruação corresponde à resposta endometrial a uma drástica diminuição de progesterona e esteróides ováricos, por regressão do corpo lúteo em caso de não se verificar implantação embrionária. Caracteriza-se pela perda e regeneração mensal de cerca de um terço (camada funcional) do endométrio.<sup>229</sup> Este processo de lesão fisiológica e reparação implica a remodelação contínua da camada funcional (luminal) do endométrio, em conjunto com ciclos contínuos de actividade angiogénica.<sup>230</sup> (Fig.99)<sup>231</sup>

Os **mecanismos** que regulam este processo envolvem interacções complexas entre os sistemas endócrino e imunológico.<sup>232</sup>

As alterações provocadas pela progesterona nos tecidos endometriais preparados para a implantação, acarretam por seu lado, paradoxalmente, uma dependência dos tecidos pela progesterona.<sup>233</sup>

Distinguem-se **três fases** no ciclo estrutural do endométrio:

- Fase proliferativa, sob influência dominante dos estrogénios;
- Fase secretora, pós-ovulatória, sob influência dominante da progesterona;
- Fase menstrual, coincidente com a retirada brusca da progesterona, por regressão do corpo lúteo.

A camada funcional do endométrio é esfoliada na fase menstrual, regenerando a partir da camada basal, por influência dos *estrogénios*, nas fases proliferativas do ciclo ovário.

Nas fases secretoras (precoce, intermédia e tardia) do ciclo hormonal, sob influência da *progesterona*, o padrão distributivo dos receptores

---

<sup>228</sup> DD CARSON *et al* (2002) e LC KAO *et al* (2002)

<sup>229</sup> HN JABBOUR *et al* (2005)

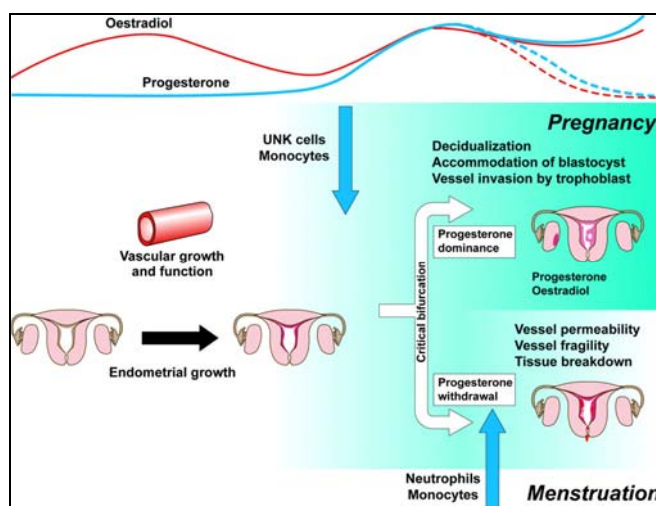
<sup>230</sup> OPM SMITH (2005)

<sup>231</sup> Os estudos sobre a angiogénese endometrial de SK SMITH (2001) confirmam a existência de ciclos de actividade angiogénica contínua, demonstrando-se, ao longo do ciclo menstrual, alguns picos de maior actividade.

<sup>232</sup> HO CRITCHLEY *et al* (2001)

<sup>233</sup> HN JABBOUR *et al* (2005)

hormonais específicos de estrogênio ou progesterona, presentes no tecido endometrial, reflecte o padrão de dominância hormonal.<sup>234</sup> Na fase secretora intermédia, dominada pela predominância de progesterona, verifica-se diminuição dos receptores estrogénicos. Na última metade da fase secretora tardia, o tecido endometrial é regulado quase exclusivamente pela progesterona, verificando-se desaparecimento dos receptores  $\alpha$ -estrogénicos (tanto a nível glandular, como do estroma).<sup>235</sup>



**Fig. 100 – Alternativas do endométrio, perante influência da progesterona**

(extraído de H.N. JABBOUR *et al*, 2005) <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/full/27/1/17/F1>

Como fica patente da análise desta imagem, após crescimento vascular e dos tecidos endometriais, com o aumento dos níveis de esteróides ováricos, surgem as células “Natural-killer” uterinas e monócitos, coincidindo os picos de níveis com uma de duas alternativas: ou se desenvolve a gravidez com manutenção dos níveis de progesterona, nidacão, decidualização, e invasão vascular trofoblástica, ficando os tecidos sob dependência dominante da progesterona; ou, perante atrofia do corpo lúteo, e queda dos níveis de progesterona, verifica-se maior fragilidade e aumento da permeabilidade vascular, degeneração e quebra dos tecidos, concomitantemente com o aparecimento de células inflamatórias como linfócitos e monócitos, e migração leucocitária com activação das metaloproteinases (MMP), ficando de novo o tecido sob dependência estrogénica e novo crescimento endometrial.

<sup>234</sup> JABBOUR *et al* 2005

<sup>235</sup> MP SNIEJDERS *et al*, 1992

**Em termos angiomorfológicos**, G. FARRER-BROWN verificou por meio de técnicas microangiográficas, algumas diferenças fundamentais do comportamento das arteríolas endometriais, consoante as fases do ciclo menstrual:

- No início da fase proliferativa, não observou sinais microangiográficos de preenchimento arteriolar para além da camada basal do endométrio;

- Ao longo da fase secretora, as arteríolas endometriais tornam-se progressivamente mais proeminentes na camada funcional (luminal), sendo visível o seu trajecto sinuoso até à superfície luminal, por entre as colunas glandulares. Muitas das arteríolas atingem a superfície luminal do endométrio, com aumento do número e tortuosidade arterial na fase secretora média, fornecendo ramos tanto aos tecidos circundantes da camada funcional, como à camada basal do endométrio.

Na fase secretora tardia, a vascularização endometrial atinge maior grau de densidade e de complexidade, à medida que as arteríolas se tornam mais espiraladas e aumenta a densidade da rede capilar, por enroscamento dos ramos das arteríolas que se anastomosam entre si, formando arcos arteriolares e ansas capilares<sup>236</sup>.

---

<sup>236</sup> G FARRER-BROWN *et al* (1970)

### **b)- Variação cíclica da angioarquitettura uterina:**

A angioarquitettura uterina é submetida a repetidas alterações, por influência das variações do clima hormonal ao longo de cada ciclo menstrual, em que se verifica progressiva diferenciação das arteríolas espiraladas até à fase prémenstrual.<sup>237</sup>

As cíclicas alterações de crescimento e regressão endometrial precedem as variações de crescimento e regressão da rede microvascular.<sup>238</sup>

As modificações do endométrio em resposta às concentrações de hormonas ováricas na fase secretora incluem:

- Aumento do fluxo de sangue;
- Aumento da população celular do estroma e do epitélio;
- Aumento do consumo de oxigénio uterino;
- Aumento da difusão de oxigénio para o lume e edema generalizado da parede uterina.

A resposta das arteríolas espiraladas às influências hormonais do ciclo menstrual acompanha as transformações cíclicas da mucosa endometrial, nomeadamente por proliferação endotelial, com espessamento da parede vascular e enroscamento, como preparação para a implantação do óvulo fecundado.<sup>239</sup>

As arteríolas espiraladas da camada funcional do endométrio têm um papel fundamental no ciclo menstrual, facultando tanto a entrada em circulação dos leucócitos, como a vasoconstrição característica da fase menstrual.

As características funcionais dos vasos endometriais são claramente consequência das suas características estruturais, tais como células endoteliais, membrana basal, e estrutura das fibras musculares lisas dos tecidos envolventes.<sup>240</sup>

---

<sup>237</sup> M AKERLUND (1994)

<sup>238</sup> PA ROGERS *et al* (1990)

<sup>239</sup> A APPLEBAUM (2002)

<sup>240</sup> HN JABBOUR *et al* , 2005

- Na fase secretora tardia, as arteríolas endometriais encontram-se envolvidas por um “**manto celular**” com características das células decíduais grávidas, capazes de secretar *actina*, tal como as outras células decíduais.<sup>241; 242</sup>
- A **membrana basal** compreende factores tais como o *colagénio tipo IV*; *fibronectina* e *glicosaminoglicanos*. Alguns componentes, tais como o *heparinosulfato-proteoglicano*, decrescem na fase menstrual do ciclo, reflexo do maior grau de fragilidade vascular do tecido.<sup>243</sup>
- Os componentes estruturais da membrana basal dos vasos endometriais são sintetizados pela **matriz extracelular** circundante, sob influência das hormonas esteróides. A progesterona, em particular, estimula a produção de *fibronectina* e de *trombospondina*.<sup>244</sup>

Perante a carga negativa de todos estes factores da matriz extracelular, estas moléculas poderão funcionar como “gatilho” da estimulação da expressão de factores de crescimento vascular (VEGF). Com efeito, a perda de moléculas como o heparinosulfato-proteoglicano conduz a um aumento da disponibilidade dos factores de crescimento endotelial, capazes de estimular a regeneração e crescimento dos tecidos endometriais.

Ocorrem, a nível vascular, por *influência estrogénica*, três principais efeitos<sup>245</sup>:

- Vasodilatação<sup>246</sup>;
- Alteração da permeabilidade vascular;
- Crescimento e desenvolvimento de novos vasos (angiogénese).

---

<sup>241</sup> C OLIVER *et al*, 1993

<sup>242</sup> No entanto, apesar das semelhanças entre as células vasculares e as circundantes células decíduais, estudos histoquímicos recentes como os de L CHENG *et al*, 1993 ou de SA MILNE *et al*, 1999 demonstram que na fase de retirada brusca dos níveis de progesterona, esse manto celular também segrega *citocinas* e *prostaglandinas*, agentes inflamatórios capazes de reagir contra as células decíduais.

<sup>243</sup> FW KELLY *et al*, 1995

<sup>244</sup> IRUELLA ARISPE *et al*, 1996

<sup>245</sup> HM HYDER e GM STANCEL (1999)

<sup>246</sup> G LECCE *et al* (2000)



A hiperémia dos tecidos aumenta de modo proporcional à variação da razão plasmática de estrogénios/progesterona.

O aumento de permeabilidade vascular resulta do desenvolvimento de *fenestras* na superfície endotelial dos vasos.<sup>247</sup>

A angiogénese é mediada pela complexa interacção de proteínas (*citocinas*) da família do Factor de Crescimento Endotelial Vascular (*VEGF*).

O fenómeno de regeneração e reparação cíclica do endométrio em cada ciclo menstrual envolve os mecanismos fisiológicos da coagulação e da cadeia inflamatória.<sup>248; 249</sup>

A maioria dos capilares sub-epiteliais exhibe evidências ultra-estruturais de aumento da permeabilidade vascular, com diminuição marcada da espessura da parede, sobretudo na proximidade da lâmina basal epitelial e aparecimento de abundantes vesículas endoteliais.<sup>250</sup>

As variações da angioarquitectura uterina, em resposta às variações hormonais cíclicas, são mais marcadas a nível das arteríolas espiraladas e radiárias, assim como na rede venosa endometrial<sup>251</sup>:

As alterações estruturais vasculares são diversas, ao longo do ciclo menstrual<sup>252</sup>:

- Na fase proliferativa, a lâmina basal dos capilares endometriais torna-se descontínua e laxa e, no final desta fase, desenvolvem-se excreções enroscadas desta lâmina que, segundo D.K. ROGERS (1992) incluem pericitos, na fase secretora. Ao longo de todo o ciclo menstrual, tanto as células endoteliais como os pericitos desenvolvem processos citoplasmáticos que se estendem através das zonas de descontinuidade da lâmina basal do endotélio, entrando em contacto uns com os outros. Sob influência dos

---

<sup>247</sup> WG ROBERTS e CE PALADE (1995)

<sup>248</sup> OPM SMITH (2005)

<sup>249</sup> Segundo KJ SALES (2005) as enzimas da família da cicloxigenase (*COX*), em particular *COX-2*, e as prostaglandinas, tais como *PGE2* ou *PGE2α* são capazes de modular a expressão de genes angiogénicos-alvo no endométrio. O ácido araquidónico, libertado pelos fosfolípidos de membrana plasmáticos, é oxigenado e reduzido para os intermediários instáveis, prostaglandinas *PG* e *PGH2*, pela cicloxigenase.

<sup>250</sup> JP LAFOREST e CJ KING (1992)

<sup>251</sup> C BULLETTI *et al* (1985)

<sup>252</sup> DK ROBERTS *et al* (1992)

*estrogénios*, verifica-se intensa actividade mitótica dos componentes endometriais, ao longo da fase proliferativa, com rápido crescimento e diferenciação vascular, em sincronia com o desenvolvimento epitelial e do estroma.

- Ao longo das fases secretoras, sob influência da progesterona, as células endoteliais sofrem uma progressiva diferenciação heterogênea. A fase secretora caracteriza-se por diferenciação das glândulas endometriais e mitoses e diferenciação dos fibroblastos (células decíduais). No final da fase secretora, o estroma endometrial e a lâmina basal endotelial sofrem degeneração generalizada, diminuindo os contactos celulares. No entanto, as células endoteliais permanecem sempre intactas.

- Na fase menstrual, verifica-se rápida regressão da espessura endometrial, acompanhada por intensa vasoconstrição das arteríolas espiraladas e subsequente aparecimento de focos hemorrágicos. A menstruação é controlada, em resultado da brusca queda dos níveis de progesterona, por factores locais como a degradação do tecido conjuntivo por metaloproteinases (*MMP*) e alterações vasculares (vasoconstrição arteriolar; síntese de angiopoitina-2).

A regeneração endometrial pós-menstrual requer uma resposta vascular rápida e muito organizada, contribuindo para este processo, um grande número de mediadores angiogénicos. A concentração do Factor de Crescimento do Endotélio Vascular (*VEGF*) aumenta cerca de 10 vezes desde o início da menstruação, em resultado dos efeitos aditivos da hipoxia e das citocinas pró-inflamatórias, como *TGF $\alpha$*  e *IL-1 $\beta$* .<sup>253</sup>

---

<sup>253</sup> Segundo M. APPLANAT (2002), a modificação do *sistema angiopoitina/Tie 2* e a perda de expressão de angiopoitina-1 podem contribuir para a desestabilização das arteríolas espiraladas que se verifica na menorrágia.

### c)- Variações do fluxo sanguíneo:

Em resultado destas alterações vasculares, verificam-se variações do fluxo sanguíneo uterino induzidas pelas variações hormonais cíclicas, com significativo aumento do fluxo nas fases de regeneração e reparação dos tecidos.<sup>254</sup>

Os estrogénios promovem aumento drástico do fluxo sanguíneo, por vasodilatação e aumento do número de capilares neoformados e aumento da permeabilidade vascular que por sua vez promove o aumento de oxigénio, nutrientes e factores de promoção do crescimento vascular que facilitam o crescimento endometrial. Verifica-se uma correlação directa entre os níveis séricos de estrogénios e os aumentos de fluxo sanguíneo da fase folicular, mas não na fase lútea.<sup>255</sup>

Os estrogénios promovem aumentos do fluxo sanguíneo e a progesterona reverte esta acção, por depleção dos receptores estrogénicos.<sup>256</sup>

Paradoxalmente, demonstram-se por métodos imagiológicos como o Eco-Doppler, flutuações circadianas do fluxo sanguíneo uterino, com picos de elevação dos valores ao final do dia, nas fases peri-ovulatórias do ciclo, ocorrendo de modo independente da regulação hormonal.<sup>257</sup>

Os efeitos dos esteróides ováricos sobre o fluxo sanguíneo são indirectos, mediados pela libertação de péptidos vasoactivos.<sup>258</sup>

---

<sup>254</sup> BW BROWN *et al* (1977; 1985)

<sup>255</sup> RK GOSWAMY *et al* (1988); IS FRASER *et al* (1987); SP FORD (1982a)

<sup>256</sup> R RESNIK (1981)

<sup>257</sup> J ZAIDI (1995)

<sup>258</sup> De acordo com C. BULLETTI *et al* (1988) Os factores hormonais em conjunto com a influência da inervação própria das arteríolas uterinas (tanto do tipo colinérgico, como adrenérgico e peptidérgico) regulam a actividade contráctil espontânea da camada muscular lisa da parede dos vasos e a resposta motora de todos os tecidos às diversas substâncias vaso-activas. Os ramos arteriais de menor calibre (*arteríolas de resistência*) parecem ter um papel de particular relevo na regulação do fluxo sanguíneo uterino, uma vez que são as mais ricamente inervadas, verificando-se maior rapidez de resposta aos mais eficazes vasoconstritores uterinos, como a vasopressina, endotelina, oxitocina ou noradrenalina, por parte das arteríolas endometriais do que por parte dos troncos arteriais de maior calibre

Diversos factores, libertados a nível endometrial, sofrem igualmente flutuação de níveis ao longo do ciclo menstrual:

- As *prostaglandinas* sofrem aumentos dos níveis libertados nas últimas fases do ciclo e durante a fase menstrual.<sup>259; 260</sup>

- A *renina*<sup>261</sup>

- A *Molécula de Adesão Celular Vascular (VCAM)*, expressada pelo endotélio endometrial, sofre igualmente flutuações ao longo do ciclo<sup>262</sup>

- A *sintetase do óxido nítrico endotelial*, a *endotelina-1* e os *receptores de endotelina B* são elementos fundamentais do processo de regulação do fluxo sanguíneo através dos vasos mesometriais para o útero.<sup>263</sup>

T KRZYMOWSKI (2002) apresenta uma teoria paradoxal, segundo a qual o volume sanguíneo circulante uterino seria o principal factor envolvido na regulação do ciclo menstrual<sup>264</sup>:

---

<sup>259</sup> MC REES *et al* (1984)

<sup>260</sup> Segundo R RESNIK e GW BRINK (1978) A *PGE1* é um potente vasodilatador do leito vascular uterino, libertado a nível miometrial; A *PGE2*, principal prostaglandina libertada a nível endometrial, tem menor capacidade de promover vasodilatação; e a *PGF2α* tem a capacidade de reduzir com rapidez a indução estrogénica dos aumentos de fluxo sanguíneo.

<sup>261</sup> E HACKENTHAL *et al* (1980)

<sup>262</sup> MC REES *et al* (1993)

<sup>263</sup> A ANDRONOVSKA e T DOBOSZYNSKA (2002)

<sup>264</sup> De acordo com a teoria de T. KRZYMOWSKI,

1) A iniciação da luteólise seria consequência de alterações regressivas a nível endometrial, em consequência da redução de fluxo sanguíneo, abaixo dos níveis necessários para a manutenção de um endométrio activo;

2) Durante a fase lútea, ocorreria um considerável aumento da massa uterina e diminuição do fluxo de sangue na artéria uterina, em resultado do aumento de níveis plasmáticos de progesterona;

Devido à considerável constrição dos vasos uterinos, surgiria discrepância entre os requisitos de oxigénio e outros factores transportados por via sanguínea a nível uterino. Ocorreriam então alterações regressivas e libertação de Prostaglandina *PGF2α* pelas células endometriais.

3) Os estrogénios e a progesterona são os principais factores envolvidos na regulação os principais factores envolvidos na regulação do fluxo sanguíneo dos vasos uterinos, sendo coadjuvados por outros factores reguladores, tais como a prostaglandina *PGE2*; hormona luteinizante; oxitocina; neuro-transmissores; e outros factores de regulação local.

#### **d)- População leucocitária endometrial:**

Existe uma dinâmica população leucocitária a nível do estroma endometrial, variando o número e tipo celular ao longo do ciclo menstrual e na gravidez. Os leucócitos endometriais incluem: *Linfócitos T e B; Mastócitos; Macrófagos e Neutrófilos*.

**d1)** As CÉLULAS “NATURAL-KILLER” UTERINAS constituem a maioria da população leucocitária na fase secretora tardia e no início da gravidez, fases de implantação, placentização e decidualização.<sup>265</sup> Parecem ter importância na iniciação da menstruação, podendo ser reguladas pelos níveis de estrogénios e progesterona.<sup>266; 267; 268; 269</sup>

#### **d2) NEUTRÓFILOS E CITOCINAS:**

A “retirada” da progesterona nas fases secretoras tardias do ciclo hormonal pode constituir o estímulo para o influxo de *Leucócitos Polimorfo nucleares (PMN)* que se verifica a nível endometrial.<sup>270; 271</sup>

**d3)** Os MACRÓFAGOS constituem cerca de 20% do total da população leucocitária endometrial na fase secretora tardia (prémenstrual). Embora apresentem variações do padrão distributivo, consoante as fases do ciclo

---

<sup>265</sup> A KING *et al*, 2000

<sup>266</sup> Os estudos quantitativos de TA HENDERSON *et al* (2003) demonstram a ausência de receptores mRNA *ERα* e *PR* (receptores de estrogénios e de progesterona) nas células *UNk* purificadas. Por outro lado, verificam-se receptores *GR* (de glicocorticóides) e *ERβ*.

<sup>267</sup> S VERMA *et al*, (2000) e CL DUNN *et al* (2002) verificam que os estrogénios e a progesterona exercem os seus efeitos sobre as células *UNk* por via de citocinas tais como o *IL-15*, a *prolactina*, ou outros factores solúveis.

<sup>268</sup> Segundo K CHAVEZ-RUEDA *et al* (2005), a *prolactina* (hormona pituitária neuro-endócrina) igualmente secretada pelas células deciduais do estroma, estimula a produção de linfócitos, por estimulação do *IL-2*, podendo exercer acção promotora do crescimento de outras células. Como as células *UNk* possuem receptores específicos de prolactina, pensa-se que existam interações bidireccionais entre estas células e as do estroma, de tal modo que as células *UNk* contribuem para a homeostase das primeiras fases (decidualização) da gravidez.

<sup>269</sup> Segundo HN JABBOUR *et al* (2005) a íntima associação das células *UNk* com as arteríolas espiraladas implica uma associação espacial entre estas células e a angiogénese endometrial. Embora as células *UNk* não possuam receptores de progesterona convencionais, é provável que respondam aos estímulos da progesterona por via de receptores de membrana não-genómicos.

<sup>270</sup> LD STAPLES *et al*, 1983

<sup>271</sup> Os neutrófilos sintetizam e libertam uma grande variedade de citocinas, tendo portanto a capacidade de estimular e iniciar as respostas imunológicas humorais e celulares

hormonal, não se lhes reconhece a clássica expressão de receptores de estrogénios ou de progesterona.<sup>272</sup>

Os macrófagos endometriais são ainda capazes de secretar *VEGF*.<sup>273; 274</sup>

#### **d4) MASTÓCITOS:**

Foram identificados no endométrio, em escassa quantidade, sobretudo a nível do estroma. Os mastócitos humanos não exibem os característicos receptores genómicos de progesterona. Demonstra-se, porém, que a progesterona, ao regular a expressão de *MMP* por outros tipos celulares, é capaz de activar os mastócitos.<sup>275</sup>

#### **d5) FACTORES ANGIOGÉNICOS NA POPULAÇÃO LEUCOCITÁRIA UTERINA:**

Os processos de diferenciação endometrial, menstruação, ou placentização envolvem factores promotores da angiogénese e da remodelação vascular endometrial, tais como o *VEGF* (Factor de Crescimento do Endotélio Vascular). O *VEGF-A* tem um papel importante na regulação da permeabilidade vascular e no estabelecimento da neoformação vascular, induzindo a proliferação, migração e diferenciação das células endoteliais do endométrio.<sup>276; 277; 278</sup>

Outros factores tais como *VEGF-C*; *Angiopoietina II* ou o *Factor de crescimento placentário* também são detectáveis por expressão pelas células UNk.<sup>279; 280</sup>

---

<sup>272</sup> JA STEWART *et al*, 1998; A KING *et al*, 1996

<sup>273</sup> SK SMITH *et al*, 1992

<sup>274</sup> HN JABBOUR (2005) refere que a produção de *VEGF* e a regulação do número de macrófagos nas fases secretoras do ciclo hormonal implicam um papel destas células no mecanismo da menstruação em que a hipoxia e o *VEGF* conduzem à indução das *MMP* e re-vascularização do endométrio após a menstruação.

<sup>275</sup> LA SALAMONSEN *et al*, 1996

<sup>276</sup> AW NAP *et al*, 2004

<sup>277</sup> MD MUELLER *et al* (2000) identificaram este factor também nos neutrófilos, por métodos imunohistoquímicos.

<sup>278</sup> Nas fases secretoras do ciclo hormonal, DS CHARNOCK-JONES *et al* (2000) detectaram expressão de *VEGF-A* em macrófagos

<sup>279</sup> XF LI *et al*, 2001

<sup>280</sup> Segundo B. OLOFSSON *et al* (1999) o *VEGF-C* foi originalmente documentado como factor de crescimento de vasos linfáticos, podendo igualmente estimular a proliferação e migração das células endoteliais.



### 2.3.3.2- Regulação hormonal esteróide do endométrio:

Na grande maioria, os mais recentes trabalhos científicos publicados sobre os órgãos genitais femininos dedicam-se à análise bioquímica, fisiológica da regulação hormonal do endométrio. Termos como "*paracrinologia*"<sup>281</sup> ou "*intracrinologia*"<sup>282</sup>; <sup>283</sup> surgem actualmente com importância para a melhor compreensão da fisiologia endometrial.

Pelo relativo interesse da influência hormonal sobre os vasos endometriais, propõe-se seguidamente, uma pequena selecção de referências bibliográficas desses assuntos, evitando onerar o presente texto com descrições não directamente relacionadas com o âmbito da descrição angiomorfológica do útero.

**a)- Expressão endometrial dos receptores de esteróides**<sup>284</sup>: As hormonas esteróides interagem com os órgãos-alvo por via de receptores nucleares específicos, cuja família inclui os receptores estrogénicos (*ER*); de progesterona (*PR*); de gonadotrofinas (*GR*); e de androgénios (*AR*). As acções dos esteróides parecem também implicar receptores de membrana, para além dos receptores nucleares.

**b)- Progesterona e receptores de progesterona**<sup>285</sup>: Estão descritas duas formas de receptores de progesterona, *PRA* e *PRB*. A progesterona é fundamental para a transformação de um endométrio dominado por ambiente estrogénico, preparando-o para a implantação.

---

<sup>281</sup> PS COOKE *et al*, 1997

<sup>282</sup> F LABRIE *et al* (2000) denominam as modificações, ou catabolismo dos esteróides a nível dos órgãos-alvo de Intracrinologia.

No endométrio humano, a regulação esteróide ou a acção dos receptores depende da disponibilidade dos ligandos. Nos tecidos dos aparelhos genitais, a acção dos esteróides sexuais tais como o estrogénio, a progesterona ou os androgénios, é modulada por enzimas como a *Hidroxi-esteróide-Deidrogenase* (*HSD*)

<sup>283</sup> Segundo M.V. MUSTONEN *et al* (1998) A família *17βHSD* possui 6 membros reconhecidos.

<sup>284</sup> Segundo M TAGUSHI (1999), embora a progesterona possa restringir os efeitos de estimulação do crescimento endometrial promovidos pelos estrogénios, de modo genérico também se deve considerar a existência de áreas de crescimento no útero, sob influência da progesterona, como por exemplo as células circundantes às arteríolas espiraladas. Os estrogénios são os esteróides responsáveis pela proliferação endometrial enquanto que a progesterona e os progestagénios apenas promovem a diferenciação celular na presença de receptores *PR* específicos nas células endometriais.

A presença de receptores de progesterona requer exposição anterior aos estrogénios. A progesterona exerce efeitos anti-estrogénicos por inibição do crescimento endotelial e indução da maturação das células glandulares e do estroma.

<sup>285</sup> LL WEI e R MINER (1994); SNIJDERS *et al* (1992); R BRENNER *et al* (2002)

**c)- Receptores estrogénicos** <sup>286</sup> : Existem dois tipos, estruturalmente relacionados, de receptores estrogénicos, *ER-α* e *ERβ*. Verifica-se um padrão cíclico de distribuição dos receptores de estrogénios e de progesterona nas camadas funcional e basal do endométrio, nas diversas fases do ciclo menstrual.<sup>287; 288; 289</sup>

**d) - Androgénios e receptores androgénicos:** Os níveis circulantes de testosterona sofrem pouca variação ao longo do ciclo menstrual, contrariamente às variações cíclicas dos estrogénios ou da progesterona. Durante o ciclo menstrual, os receptores androgénicos (AR) são expressados sobretudo no estroma endometrial, sendo mais intensa a imunoactividade expressada durante a fase proliferativa, do que nas fases secretoras.<sup>290</sup> Os androgénios suprimem a proliferação endometrial estrogénio-dependente. Os receptores AR estão envolvidos nestes efeitos anti-estrogénicos induzidos pelos anti-progestagénios.

**e)- Glicocorticóides e receptores de glicocorticóides** <sup>291</sup> : Os glicocorticóides exercem efeitos específicos sobre as células endometriais. Os papéis propostos para os glicocorticóides a nível uterino incluem: Implantação <sup>292</sup> ; Proliferação celular endometrial <sup>293</sup> ; Apoptose <sup>294</sup> ; Remodelação endometrial<sup>295</sup>

---

<sup>286</sup> TE CURRY Jr., KG OSTEEN (2003)

<sup>287</sup> Segundo MF PRESS (1988) ou N GLEESON *et al* (1993) a maior concentração de receptores hormonais observa-se a nível da camada basal, no fundo do útero, e na região ampular das tubas uterinas, em concordância com a função de fonte regeneradora desta camada do endométrio.<sup>287</sup> A concentração de receptores de progesterona é mais elevada na fase proliferativa e nos dias seguintes à ovulação, variando de modo inverso à densidade de receptores de estrogénios que são mais elevados na fase secretora tardia, com o decréscimo de densidade dos receptores de estrogénios.

<sup>288</sup> SP FORD (1982a; 1982b) Refere que os *estrogénios* podem reduzir os efeitos adrenérgicos de vasoconstrição uterina por ligação e supressão da actividade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos perivascularares. Por seu lado, a *progesterona* aumenta a responsividade da musculatura vascular lisa vascular à noradrenalina. Os capilares linfáticos, apostos à adventícia dos vasos uterinos, podem servir de meio de transporte de esteróides aos nervos periarteriais

<sup>289</sup> Pela leitura de M PERROT-APPLANAT *et al* (1988) e J. RAMONDT *et al* (1994), verificamos que a detecção da existência de receptores hormonais igualmente a nível da superfície das células musculares lisas da parede arteriolar uterina permite ainda a hipótese de haver a contribuição de efeitos directos sobre a parede arterial para além do conjunto dos factores de regulação do fluxo sanguíneo uterino

<sup>290</sup> OD SLAYDEN, RM BRENNER (2002, 2003); WO RIBEIRO *et al* (1974); R BRENNER *et al* (2002); JP WOLFF *et al* (1989)

<sup>291</sup> LH HOFFMAN *et al* (1984); KING (2000)

<sup>292</sup> LH HOFFMAN *et al* (1984)

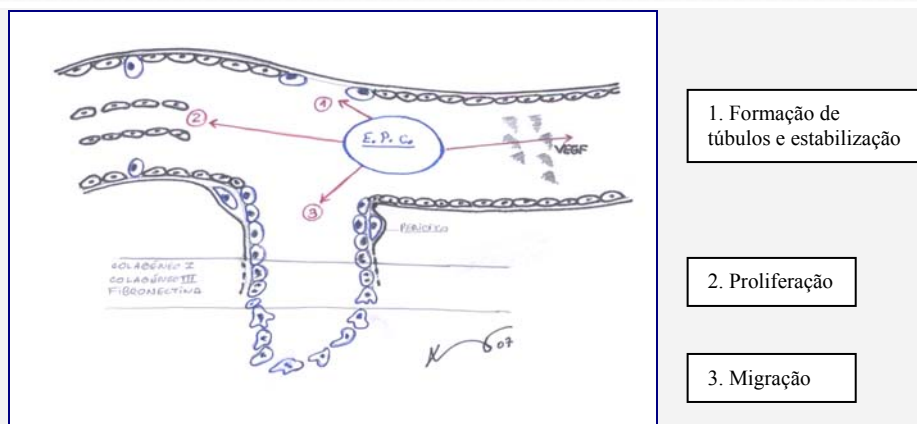
<sup>293</sup> RM BIGSBY (1993)

### 2.3.3.3 - Angiogénese e Factores de Crescimento Endotelial a nível uterino:

A angiogénese é um processo fisiológico normal de crescimento e desenvolvimento, tal como a cicatrização de feridas, sendo igualmente um dos passos fundamentais na transição entre tumores em estado de latência e tumores em fase de malignidade. No embrião, os vasos sanguíneos formam-se pelos dois processos (angiogénese e vasculogénese). No adulto, a formação transitória de novos vasos sanguíneos ocorre essencialmente por mecanismos de angiogénese, apenas em determinadas situações fisiológicas, tais como a regeneração endometrial, sob controle do ciclo menstrual, o desenvolvimento placentário durante a gestação, ou a reparação de feridas.<sup>296</sup>

**a)-** Consideram-se três principais tipos de angiogénese (Fig.101):

- *Angiogénese por formação de gomos ("sprouting");*
- *Angiogénese por intussuscepção ("splitting");*
- *Angiogénese terapêutica.*



**Fig. 101. Mecanismos da angiogénese a nível endometrial (Elongação; Intussuscepção; Formação de gomos) – E.P.C. – células precursoras endoteliais circulantes; (1) – elongação; (2) – intussuscepção; (3) – formação de gomos. - Adaptado de R.J. TORRY *et al* (1992) e de C.A. GARGETT & P.A. ROGERS, 2001, citado por A.O. ROBBS, 2007 -**

<sup>294</sup> T JO *et al* (1993)

<sup>295</sup> LA SALOMONSEN (1996)

<sup>296</sup> B VAILHÉ *et al* (2001)

**Fig.101 (cont.)**

**a1) ANGIOGÉNESE POR FORMAÇÃO DE GOMOS/"SPROUTING":**

Foi o primeiro tipo de angiogénese identificado, ocorrendo por diversas etapas actualmente bem caracterizadas:

- O primeiro passo consiste no aparecimento de sinais angiogénicos dos Factores de crescimento que activam os receptores existentes nas células endoteliais das veias;
- O segundo passo corresponde à libertação de enzimas (proteases) por parte das células endoteliais activadas e capazes de degradar a membrana basal da parede dos vasos "parentais";
- No terceiro passo, as células endoteliais proliferam em direcção à Matriz extracelular circundante, para formar gomos sólidos, em continuidade com a parede dos vasos vizinhos. Enquanto esses gomos de angiogénese vão migrando e crescendo em direcção à fonte de estímulo angiogénico, as células endoteliais vão migrando em paralelo, de modo helicoidal.
- Por fim, os gomos de angiogénese vão formando ansas até à completa realização de novos vasos com lúmen, por migração das células endoteliais em direcção ao foco angiogénico.

A angiogénese por formação de gomos permite um crescimento vascular de vários milímetros por dia, formando vasos de novo, contrariamente à angiogénese por subdivisão vascular ou "intussuscepção" ("splitting").<sup>297</sup>

**a2) ANGIOGÉNESE POR INTUSSUCEPÇÃO/"SPLITTING":**

A segunda modalidade de angiogénese foi primeiramente observada em ratos recém-nascidos em que a parede dos capilares se desenvolve por crescimento intraluminal, dividindo o vaso em dois.

Descrevem-se quatro fases neste processo:

- . Na primeira fase as paredes do vaso "parental" estabelecem uma superfície de contacto;
- . Na segunda fase, as zonas de junção das células endoteliais deste novo vaso com dupla parede reorganizam-se de modo a permitir a penetração intraluminal de factores de crescimento e de células;
- . Na terceira fase, forma-se, na zona de contacto endotelial, um cerne/núcleo/"core" preenchido por pericitos e miofibroblastos. Estas células depositam fibras de colagénio no cerne de contacto endotelial, providenciando uma matriz extracelular para o desenvolvimento de um novo lume vascular.
- . Por fim, esse cerne/núcleo angiogénico é subtraído, sem perda nem alteração da estrutura básica do vaso.

A importância do fenómeno da angiogénese por subdivisão celular/"splitting" reside na reorganização das células pré-existentes, o que permite um grande aumento do número de capilares sem o correspondente aumento do número de células endoteliais, sendo portanto especialmente importante para o crescimento embrionário, quando não existem suficientes recursos para criar redes vasculares ricas, com novas células para cada capilar neoformado.

**a3) ANGIOGÉNESE TERAPÊUTICA:**

Implica a administração de compostos específicos, capazes de induzir ou inibir o crescimento de novos vasos, para combater doenças.

A ausência de vasos sanguíneos num tecido em reparação ou em actividade metabólica pode afectar a regeneração do tecido ou as suas funções metabólicas<sup>298</sup>.

<sup>297</sup>BURRY PH (2004).

<sup>298</sup> Certas doenças, como as úlceras isquémicas crónicas ou a degenerescência macular, sendo resultado de insuficiente neoformação de vasos, podem ser tratadas por indução do desenvolvimento de novos vasos, podem ser tratadas por indução do crescimento de vasos que acarretem nutrientes para o local, facilitando a reparação do tecido

**O ovário e o endométrio são dois dos poucos tecidos em que se verifica angiogénese fisiológica, em condições não-patológicas.**

Ocorre no endométrio um padrão cíclico de rápido crescimento e diferenciação vascular, controlados em sincronia com o desenvolvimento epitelial e do estroma uterino.

A fase proliferativa do ciclo menstrual é dominada pela presença dos estrogénios e caracterizada por uma intensa actividade mitótica dos componentes endometriais.

As fases secretoras, dominadas pela presença de progesterona, caracterizam-se pela diferenciação das glândulas endometriais e pela mitose e diferenciação de fibroblastos (células decíduais).

Os estrogénios têm um papel fundamental na angiogénese endometrial, por modulação da expressão dos factores de promoção do crescimento endotelial. As concentrações de estradiol aumentam (duplicando) a expressão de *VEGF* tanto no estroma, como a nível das células do epitélio endometrial.

O período pós-ovulatório caracteriza-se por um rápido crescimento das arteríolas espiraladas do endométrio, acompanhado de marcada diferenciação da sua parede, por mecanismos de elastogénese a nível matriz extracelular, adjacente ao endotélio. Em cada ciclo menstrual, o abundante processo de angiogénese verificado a nível endometrial, fundamental para o desenvolvimento e diferenciação do endométrio, é reflexo da preparação e manutenção de um ambiente uterino propício à possibilidade de implantação de um blastocisto e desenvolvimento de gestação sem incidentes.<sup>299; 300</sup>

---

<sup>299</sup> IR KAISERMAN-ABRAMOF e HA PADYKULA (1989b); M PERROT-APPLANAT *et al* (2000)

<sup>300</sup> Segundo HD GRAUBERT *et al* (2001), a regeneração endometrial após menstruação requer uma resposta vascular bem organizada. Os potenciais reguladores deste processo são proteínas da família do Factor de Crescimento Endotelial Vascular (*VEGF*), que activam receptores endoteliais, em resultado da hipóxia tissular, na fase menstrual tardia, contribuindo assim para a iniciação dos processos de neo-angiogénese e de reparação endometrial. As perdas menstruais resultam de fracturas dos tecidos, com dano da parede dos vasos endometriais superficiais. Após 5 dias, já se verifica reparação destes vasos. A fase inicial da angiogénese endometrial envolve a reparação dos vasos, sob influência dos estrogénios, na fase proliferativa. Na fase secretora, sob influência da progesterona, verifica-se crescimento das arteríolas espiraladas.

**b)-** Reconhecem-se basicamente dois tipos de **mecanismos de estímulo da angiogénese**: *Estimulação mecânica/ Óxido Nítrico e Estimulação bioquímica/Factores de crescimento proteico*:

**b1)- ESTIMULAÇÃO MECÂNICA:**

Os dados de investigação actuais sugerem que o aumento da contracção muscular pode estimular a angiogénese, provavelmente devido ao aumento de produção de *Ácido nítrico* pelo exercício.<sup>301</sup>

**b2)- ESTIMULAÇÃO POR FACTORES DE CRESCIMENTO PROTEICOS:**

<b>Factor</b>	<b>Função</b>	<b>Receptores</b>	<b>Função</b>
<b><u>VEGF</u></b> <sup>(*)</sup>	Potente factor angiogénico. Promove a migração e proliferação das células endoteliais.	<b>VEGFR-1 (<i>Flt</i>)</b> <b>VEGFR-2 (<i>KDR</i>)</b>	Receptor do VEGF Receptor do VEGF
<b><u>Neuropilina</u></b> <sup>(*)</sup>	Auxilia a ligação do VEGF aos seus receptores		
<b><u>Angiopoitina 1 (<i>Ang-1</i>)</u></b> <b><u>Angiopoitina 1 (<i>Ang-2</i>)</u></b> <sup>(*)</sup>	Estabilização dos vasos sanguíneos Regressão vascular, na ausência de VEGF; Promove a formação de gomos vasculares, na presença do VEGF	<b>Tie-1</b> <b>Tie-2</b>	Receptor da Ang-1 Receptor da Ang-2
<b><u>Factor de crescimento dos Fibroblastos (<i>b-FGF</i>)</u></b> <sup>(*)</sup>	Promove o crescimento celular, diferenciação, transformação e angiogénese.	<b>guanilciclase solúvel(<i>GUCY1B3</i>)</b>	
<b><u>Sintetase do óxido nítrico endotelial (<i>NOS-3</i>)</u></b>	Aumenta a produção de óxido nítrico	<b>AT1</b> <b>AT2</b>	Receptor do óxido nítrico
<b><u>Angiotensina II</u></b>	Potencial vasodilatação por aumento do óxido nítrico e/ou da cGMP, podendo igualmente promover <i>apoptose</i> por aumento da actividade da caspase.		Receptores da Angiotensina II.
<b><u>Dll-4</u></b> <sup>(*)</sup>	Propriedades angiogénicas		

**Quadro II: Factores angiogénicos, receptores e respectiva função**

<sup>(\*)</sup> - O ***Factor de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF)*** é o principal factor proteico de estimulação da angiogénese, promovendo aumento do número de capilares nas redes vasculares, por promoção da proliferação das células endoteliais e da formação de estruturas tubulares.<sup>302</sup> A regulação da actividade do *VEGF* é um componente fundamental da resposta ao exercício, e o seu papel no processo de angiogénese terão utilidade na terapêutica de certas lesões vasculares.<sup>303; 304 ; 305 ; 306</sup>

<sup>301</sup>PRIOR BM *et al* (2004)

<sup>302</sup>F. GOTO *et al* (1993) referem que a regulação positiva do *VEGF* é um dos principais componentes da resposta fisiológica ao exercício, sendo o seu papel angiogénico um dos possíveis componentes da terapêutica de lesões vasculares.

<sup>303</sup>YH DING *et al*(2004)

<sup>304</sup> TP GAVIN *et al* (2004)

<sup>305</sup> RM KRAUS *et al* (2004)

É um potente estimulador da angiogénese, uma vez que as células endoteliais proliferam na sua presença e migram, em formações tubulares, semelhantes a capilares.<sup>307; 308</sup>

(\*2) - As Angiopoïtinas são uma grande família de factores de crescimentos actuando como ligandos para os receptores de tirosina-cinase (Tie-2)<sup>309; 310</sup>

O processo de angiogénese resulta portanto do ajustado equilíbrio da expressão de numerosos factores pró-angiogénicos que podem estar presentes concomitantemente na mesma célula para regular a vascularização em resposta à interacção entre factores e receptores.<sup>311</sup>

(\*3) - As Metaloproteínases Matriciais (MMP) constituem outro dos contributos fundamentais para a angiogénese.<sup>312</sup>

(\*4) - O Factor de Crescimento dos Fibroblastos (FGF) tem como uma das suas principais funções, a promoção da proliferação e organização física das células endoteliais para formações tubulares, promovendo-se assim a angiogénese. O FGF-2 é um factor angiogénico mais potente que o Factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Para além de estimular o crescimento vascular, o B-FGF também um importante papel na cicatrização de feridas. Estimula a proliferação de fibroblastos que dão origem a tecido de granulação, o qual preenche a cavidade das feridas, antes do início da cicatrização. Demonstra-se que o B-FGF tem efeitos pró-angiogénicos, tanto fisiológicos, como na promoção da angiogénese tumoral.

(\*5) - Delta-like ligando 4 (DLL4):<sup>313</sup>

---

<sup>306</sup> LLOYD PG *et al* (2003)

<sup>307</sup> Mecanismo de acção: O VEGF promove uma massiva cascata de sinais nas células endoteliais. A ligação aos receptores VEGFR-2 inicia a cascata de sinalização da Tirosina-Cinase que estimula a produção de diversos factores de estimulação da permeabilidade vascular (e-NOS e Ác.Nítrico), e promove também a produção de factores de proliferação e sobrevivência vascular (b-FGF); de migração endotelial (ICAMs, VCAMs, IMMPs); e por fim, ainda promove a diferenciação vascular para vasos maduros.

<sup>308</sup> Do ponto de vista mecânico, o VEGF é regulado, tal como a contracção muscular, em resultado de aumentos do fluxo sanguíneo, que também promovem a produção de mRNA dos receptores VEGFR-1 e VEGF-2. Esse aumento de produção de receptores significa que a contracção muscular também estimula a cascata de sinalização da angiogénese. Segundo N FERRARA *et al* (1992), a neuropilina é outro componente importante do sistema do VEGF, capaz de auxiliar a ligação do VEGF aos seus receptores próprios.

O Óxido Nítrico é considerado o principal factor de contribuição para a resposta angiogénica, uma vez que a inibição do NO também reduz significativamente os efeitos de outros factores angiogénicos. No entanto, a inibição do óxido nítrico (NO) durante o exercício não inibe a angiogénese, o que significa a existência de outros factores envolvidos na resposta angiogénica.

<sup>309</sup> G THURSTON (2003) refere, a este propósito que as tirosina-cinases iniciam a sinalização celular, quando os ligandos provocam uma dimerização que inicia fosforilação das tirosinas. Ang1 e Ang2 são factores proteicos de crescimento, necessários para a formação de vasos sanguíneos maduros. Actuam por ligação aos seus receptores Tie-1 e Tie-2, sendo os sinais sobretudo transmitidos por Tie-2.

<sup>310</sup> A angiopoïtina-1 (Ang-1) é necessária ao recrutamento de células perivasculares que conduz à formação e estabilização de capilares, maturação vascular e sobrevivência das células endoteliais. Tanto a angiopoïtina-1 como os outros factores angiogénicos, tais como o VEGF ou o FGF, são capazes de actuar em sinergia para aumentar a formação de gomos vasculares e sua ramificação. A interacção Ang-1/Tie-2 aumenta o efeito mitogénico de factores angiogénicos como o VEGF.

Por contraste, a angiopoïtina-2 (Ang-2) é um antagonista natural dos receptores Tie-2, desestabilizando o contacto celular e assim favorecendo o acesso a factores de crescimento, como o VEGF.

<sup>311</sup> OP SMITH *et al* (2005)

<sup>312</sup> Segundo TL HAAS *et al* (2000), as metaloproteínases matriciais degradam as proteínas responsáveis pela integridade da parede dos vasos. Essa proteólise permite que as células endoteliais escapem para a matriz intersticial, como observado na angiogénese por formação de gomos ("sprouting"). A inibição das MMPs impede a formação de novos capilares, sendo estes factores enzimáticos regulados durante o processo de formação vascular, uma vez que a destruição da matriz extracelular reduz a integridade da rede capilar.

<sup>313</sup> IB LOBOV *et al* (2007) refere que o Delta-like ligando-4 é uma proteína recém descoberta com actividades de factor de crescimento e propriedades angiogénicas importantes, similares às do VEGF.



**c)- A angiogénese uterina** é regulada pela dualidade de produção de factores angiogénicos e de factores anti-angiogénicos, cuja produção se verifica em todos os segmentos.

Os estrogénios têm um papel fundamental na angiogénese endometrial, por modulação da expressão dos receptores do Factor de Crescimento do Endotélio Vascular (*VEGF*). As concentrações fisiológicas de estradiol aumentam, duplicando, a expressão dos receptores *VEGFR*, tanto a nível do estroma, como das células do epitélio endometrial.

O contrôle hormonal da angiogénese é fundamental para o desenvolvimento e diferenciação necessários à implantação embrionária e às alterações uterinas associadas à gravidez.<sup>314</sup>

Na fase proliferativa do ciclo menstrual, verifica-se crescimento dos vasos, sob influência estrogénica, enquanto que a fase secretora envolve o crescimento das arteríolas espiraladas, mediado pela progesterona.

O estradiol (*E2*) promove um aumento da produção de *VEGF* pelas células uterinas, regulando todas as isoformas de *VEGF*.<sup>315; 316</sup>

No fenómeno da angiogénese uterina, o Factor de Crescimento do Endotélio Vascular (*VEGF*) é maioritariamente produzido a nível das glândulas endometriais. A maioria das células endoteliais microvasculares com expressão do *VEGF* pertence ao plexo capilar subepitelial, em menor número na camada funcional, sendo mais escassos na camada basal. Os neutrófilos em contacto íntimo com o endotélio vascular poderão ser a fonte de *VEGF* intravascular, particularmente durante a fase proliferativa de rápido crescimento endometrial.<sup>317; 318; 319</sup>

---

<sup>314</sup> GIUDICE (1996)

<sup>315</sup> JL SHIFREN *et al* (1996)

<sup>316</sup> Segundo I SPYRIDOPOULOS *et al* (1997), Outro efeito do estradiol é de estimular directamente a proliferação e sobrevivência das células uterinas, por inibição da apoptose

<sup>317</sup> CE GARGETT (1999; 2001)

<sup>318</sup> G MEDURI *et al* (2000) sugerem que o estradiol (*E2*) seja capaz de modular os receptores *VEGFR*, seja directamente, ou através do aumento da expressão de *VEGF*, uma vez que se verificam elevadas concentrações de *VEGF-2* nos capilares, durante as fases proliferativa e secretora média.

<sup>319</sup> Segundo MA HERVÉ *et al* (2006) Na maioria dos sistemas, *VEGF121* e *VEGF165* são os principais subtipos expressos, enquanto que *VEGF189* tem escassa expressão e *VEGF206* se limita aos tecidos embrionários

AMY ROBB *et al* publicaram, em 2007, um interessante artigo de revisão sobre **as células progenitoras endoteliais na gravidez**.<sup>320</sup>

Em 1920, terá sido pela primeira vez identificada por FLORENCE SABIN, afinidade entre as células endoteliais e as células hematopoiéticas da medula óssea, apesar de se pensar que a diferenciação de hemangioblastos para células endoteliais ocorresse apenas a nível embrionário.<sup>321</sup>

Em 1997, T ASAHARA isolou do plasma circulante humano, uma população de células, derivadas da medula óssea, capazes de exibir *ex vivo*, expansão e diferenciação para fenótipo das células endoteliais maduras e capacidade de neovascularização em resposta à isquemia aguda dos tecidos.<sup>322; 323</sup>

AO ROBB *et al* (2007) postulam que as EPC tenham um importante papel no desenvolvimento, manutenção e regulação da rede vascular durante a gravidez. Caracterizam-se pela sua capacidade de proliferar, migrar e diferenciar-se para tipos celulares maduros e pela expressão antigénica tanto de células endoteliais maduras (CD34), como das células hematopoiéticas (KDR)<sup>324; 325</sup>

O sangue periférico contém vários tipos celulares capazes de se diferenciar para dar origem a células endoteliais *in vitro*, tais como as

---

<sup>320</sup> AO ROBB *et al* (2007)

<sup>321</sup> No seu fundamental trabalho dedicado à *Origem e Desenvolvimento dos Vasos da Retina* L.N. FERRAZ DE OLIVEIRA (1968) oferece-nos referência bibliográfica aos principais trabalhos científicos do último quartel do século XIX e início do século XX, dedicados à investigação dos factores implicados na "formação das redes vasculares primitivas e sua transformação em tipo adulto". Entre outros, cita os trabalhos de ZUCKERKANDL (1894); KÖLLIKER (1849; 1885); MEYER (1853); BILLROTH (1856); GOBULEW (1869); ARNOLD (1871); ROUGET (1873), debruçando-se especialmente sobre os trabalhos de ROUX (1879; 1881; 1895) e de THOMA (1896), que estabeleceu *Leis (Histomechaniche Principien)* das quais transcrevemos a 4ª Lei: «A neoformação de capilares depende da pressão sanguínea nessa área e é extensível àquela parte do circuito em que a diferença de pressão entre o volume capilar e o fluido intercelular do tecido circundante ultrapassa um determinado limite p. O valor desse limite varia com as áreas capilares e com o carácter do tecido circundante.»

<sup>322</sup> T ASAHARA *et al* (1997)

<sup>323</sup> Os estudos de Q SHI *et al* (1998) demonstram a existência de uma população de células progenitoras endoteliais circulantes (EPC) que são células mononucleares, derivadas da medula óssea, com capacidade para se diferenciar em células endoteliais maduras.

<sup>324</sup> KDR – domínio extracelular do receptor de VEGF, expressado tanto pelas células hematopoiéticas, como pelas células endoteliais circulantes.

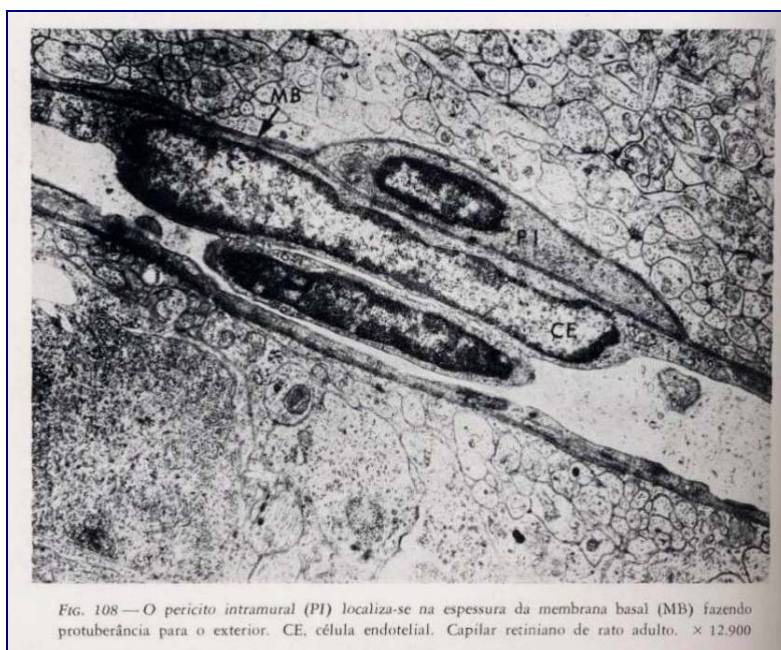
<sup>325</sup> Segundo M PEICHEV *et al* (2000) a capacidade de co-expressão de CD34 e KDR ser utilizada como marcador para distinguir as células EPC das células endoteliais maduras e das células hematopoiéticas circulantes.

células hematopoiéticas, os fagócitos mononucleares (monócitos e macrófagos) e as outras células endoteliais maduras.<sup>326</sup>

O endotélio vascular é um epitélio monolamelar de células, fulcral para a regulação do tónus e permeabilidade vasculares, actuando como superfície não-aderente para leucócitos e plaquetas, e capaz de produzir factores importantes para a regulação da fibrinólise e do fluxo sanguíneo.

A integridade do endotélio vascular resulta do equilíbrio dinâmico entre os processos de degeneração e reparação endotelial.<sup>327; 328</sup>

Na obra supracitada de L.N. FERRAZ DE OLIVEIRA (1968), encontramos, estudadas por técnica histológica, algumas das mais belas imagens de Pericitos e células endoteliais (Fig.102).



**Fig. 102 – Pericito intramural de capilar retiniano de rato adulto**, observado em microscopia electrónica de transmissão, por L.N. FERRAZ DE OLIVEIRA (1968) (x 12900)

<sup>326</sup> DA INGRAM *et al* (2005)

<sup>327</sup> Y KARTER *et al* (2004)

<sup>328</sup> Segundo H HAMADA *et al* (2006), o *VEGF* e o *SDF-1* (Factor de crescimento derivado das células do estroma), ambos libertados pelos tecidos isquémicos, são dois dos factores importantes para a mobilização das *EPCs*. Outras citocinas, tais como o *G-CSF* (Factor de estimulação da colónia de granulócitos) também são capazes de mobilizar tanto as células progenitoras hematológicas, como as *EPCs*. O *estradiol* tem a capacidade de acelerar a re-endotelização por estimulação da mobilização e proliferação das *EPCs* derivadas da medula óssea. Tanto os receptores  $\alpha$ , como os  $\beta$ , têm o seu papel na neovascularização mediada pelas *EPCs* em resposta à isquémia.

### 2.3.3.4- Adaptação dos vasos endometriais ao estado de gravidez:

Apenas nos ocuparemos aqui das adaptações vasculares endometriais aos estádios iniciais da gravidez.

Ao longo da primeira metade da gravidez, as artérias utero-placentárias sofrem uma série de adaptações específicas, incluindo:

- Substituição do endotélio e das fibras musculares lisas da média pela invasão trofoblástica;
- Perda de elasticidade;
- Dilatação vascular, para um estado tubular incontractil;
- Perda de resposta aos estímulos vasomotores

A remodelação das artérias espiraladas uterinas maternas é, segundo Peter KAUFMANN<sup>329</sup>, um fenómeno crucial para garantir o crescimento e desenvolvimento fetal, correspondendo à adaptação fisiológica das artérias útero-placentárias a três etapas fundamentais:

1. Alterações vasculares independentes da invasão trofoblástica (incluindo basofilia e vacuolização endotelial; desorganização da túnica muscular lisa; e dilatação luminal, tanto na região de implantação como nas restantes regiões uterinas<sup>330</sup>);

2. Remodelação vascular, induzida pelo trofoblasto intersticial, perivascular; (a remodelação das artérias espiraladas uterinas reduz a resistência do fluxo sanguíneo materno, aumentando assim a perfusão útero-placentária, de modo a satisfazer os requisitos vasculares do desenvolvimento fetal. Por outro lado, a perda de capacidade contractil e da capacidade de resposta aos estímulos vasomotores garante o suprimento sanguíneo à placenta, independentemente dos mecanismos maternos de regulação da distribuição de fluxo sanguíneo corporal);

3. Infiltração trofoblástica da parede vascular (a principal característica da terceira etapa da remodelação vascular na gravidez corresponde à invasão da parede arterial por trofoblasto endovascular, promovendo-se nova

---

<sup>329</sup> P. KAUFMANN *et al* (2003)

<sup>330</sup> Segundo C.M. CRAVEN *et al* (1998), mesmo em casos de gravidez ectópica, os vasos uterinos sofrem estas modificações.

dilatação arterial, por perda das fibras elásticas da média pela infiltração trofoblástica. O grau, densidade e profundidade de invasão das artérias espiraladas pelo trofoblasto extraviloso diminuem do centro para a periferia marginal da placenta. Encontram-se ainda em discussão, os mecanismos e vias anatômicas da invasão do trofoblasto endovascular, seja por *extravasão*, ou por *intravasão*, sendo igualmente aceitável a combinação de ambas as hipóteses, segundo E.P.Y.KAM<sup>331</sup>).

No seu artigo de revisão científica sobre os mecanismos patogénicos do atraso de crescimento uterino, Peter KAUFMANN<sup>332</sup> oferece-nos algumas definições com importância para a compreensão da sequência de acontecimentos que caracterizam as fases iniciais da gravidez:

- A zona juncional materno-fetal corresponde à região uterina em que as células trofoblásticas fetais entram em contacto íntimo com os tecidos uterinos maternos (endometriais e miometriais);
- A placa basal corresponde à porção de tecido materno-fetal que adere à placenta, formando o fundo dos espaços intervilosos, destacável no momento do parto;
- O leito placentário corresponde às restantes porções da zona juncional materno-fetal que se mantêm aderentes à parede uterina, após o parto;
- O trofoblasto extraviloso corresponde ao conjunto das células trofoblásticas residentes em torno das vilosidades placentárias. Na placa basal, o trofoblasto extraviloso forma colecções de células germinativas, com disposição colunar; sendo essas colunas celulares que funcionam como sistema de ancoragem para as vilosidades placentárias;
- O trofoblasto intersticial corresponde às células não proliferativas, invasivas, originadas das colunas celulares do trofoblasto extraviloso.
- O trofoblasto endovascular corresponde ao componente celular invasivo do trofoblasto extraviloso que infiltra as paredes e o lume arteriais.

---

<sup>331</sup> E.P.Y. KAM *et al* (1999)

<sup>332</sup> P. KAUFMANN *et al* (2003)

**a)- A hemodinâmica** dos ramos da artéria uterina sofre uma adaptação progressiva ao estado de gravidez, segundo um *continuum* estabelecido ao longo do ciclo menstrual.<sup>333</sup> Os maiores aumentos de fluxo vascular uterino verificam-se na fase folicular do ciclo e na gravidez, concomitantemente com aumentos dos níveis estrogénicos e a expressão de sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOS) nas artérias uterinas.<sup>334</sup>

As adaptações consistem numa diminuição da impedância arterial e variação do fluxo sanguíneo.<sup>335</sup> Paradoxalmente, por medições do fluxo arterial a nível uterino e ovárico, verifica-se que o fluxo da artéria uterina se mantém constante mesmo perante variações sistémicas bruscas, como pelo efeito de constrição da artéria aorta.<sup>336</sup>

Verifica-se, por métodos ultrassonográficos, que o volume de fluxo sanguíneo uterino sofre um aumento de modo linear ao longo de toda a gravidez.<sup>337</sup> Nas fases mais precoces do desenvolvimento da circulação placentária, no primeiro trimestre de gravidez normal, detecta-se, por métodos de ultrassonografia Doppler a cores, em todos os casos, um fluxo contínuo, não pulsátil, a nível intracoriónico, e fluxo pulsátil a nível das arteríolas espiraladas endometriais.<sup>338</sup>

As proteínas contrácteis da parede arterial dos vasos fetoplacentários humanos apresentam um ratio elevado de actina/miosina. A presença, em quantidades variadas, de cadeias pesadas de miosina e de isoformas de actina das fibras musculares lisas reflecte o grau de diferenciação dos vasos. A presença de níveis elevados de isoformas de proteínas contrácteis das

---

<sup>333</sup> L TESTUT considera demonstrativo o aumento volumétrico do útero gravídico, de 2-3 cm<sup>3</sup> no estado não-grávido, para 6000-7000 cm<sup>3</sup>, na gravidez de termo, com repercussões e variações de todas as camadas da sua parede.

<sup>334</sup> JOYCE M, *et al* (2002) demonstram que o stress mecânico activa a sintetase do óxido nítrico, podendo por isso estar associado aos aumentos de fluxo sanguíneo verificados na fase folicular e na gravidez. Do mesmo modo, relacionam a diminuição de fluxo arterial uterino, na fase lútea e nas fases finais da gravidez, com mecanismos de *retro-controlo* negativo com a normalização do stress mecânico aplicado a nível uterino.

Por seu lado, L.C. KENNY *et al* (2002) sugerem que, na ausência de óxido nítrico, *Factores Hiperpolarizadores Derivados do Endotélio* (EDHF) possuem a capacidade de mediar as respostas de vasodilatação à bradiquinina, durante a gravidez normal, o que não se verifica no útero não-grávido ou no caso de pré-eclampsia.

<sup>335</sup> IM BERNSTEIN *et al* (2002)

<sup>336</sup> MM ABITBOL *et al* (1980)

<sup>337</sup> RP DICKEY e JF HOWER (1995)

<sup>338</sup> S ALOUINI *et al* (2002)

fibras musculares lisas indica que as fibras musculares dos vasos fetoplacentários são bem diferenciadas.<sup>339</sup>

**b)- A resposta vasomotora das artérias** de resistência uterinas modifica-se no estado de gravidez, tornando-se mais sensíveis aos estímulos contrácteis da Noradrenalina, com consequentes alterações do diâmetro luminal e um efeito pronunciado sobre a resistência vascular uterina.<sup>340</sup>

No estado de gravidez, os efeitos vasodilatadores da presença do concepto, associados ao aumento de concentração de estrogénios no lume arterial e à drenagem linfática e venosa do útero. Após as fases iniciais de aumento de fluxo sanguíneo do início da gravidez, as alterações da razão estrogénios/progesterona nos sangues materno e fetal perdem a relação com as alterações do volume de fluxo vascular. Tal perda de influência da razão estrogénios/progesterona sobre a regulação do volume de fluxo sanguíneo poderá dever-se a uma redução do número de fibras nervosas adrenérgicas uterinas, ao longo da progressão da gravidez.<sup>341</sup>

**c)- Verifica-se uma progressiva adaptação das artérias espiraladas endometriais** ao estado de gravidez, sofrendo alterações estruturais e remodelação, com início anterior às interacções celulares do citotrofoblasto, para aumentar o fluxo de sangue aos espaços intervilosos. As artérias decíduais assumem características diferentes das encontradas na fase secretora do endométrio, verificando-se desorganização e hipertrofia da camada de fibras musculares lisas da parede arterial.<sup>342</sup>

Para além da vasodilatação arterial uterina, a remodelação das artérias espiraladas providencia um leito vascular amplo e alargado, propício para a perfusão dos espaços intervilosos placentários.<sup>343</sup>

---

<sup>339</sup> F CAVAILLE *et al* (1995)

<sup>340</sup> D D'ANGELO e G OSOL (1993)

<sup>341</sup> SF FORD (1982b)

<sup>342</sup> CM CRAVEN *et al* (1998)

<sup>343</sup> I BROSENS *et al* (1967)



**d)-** Relativamente às características ultraestruturais das **artérias utero-placentárias**, verifica-se que as alterações no segmento miometrial das arteríolas espiraladas se iniciam antes da instalação do trofoblasto endovascular, caracterizando-se por aumento do diâmetro luminal, edema da íntima, ruptura da camada elástica e alargamento dos espaços intercelulares da camada média. A resultante distensão vascular favorece a subsequente migração retrógrada do trofoblasto endovascular. Deste modo, o citotrofoblasto é incorporado na parede do leito placentário das artérias espiraladas que assim se convertem de arteríolas musculares em vasos distendidos e hialinizados.<sup>344</sup>

Comparando, *in vivo*, a reactividade das arteríolas uterinas no útero de nulíparas e em úteros grávidos, verifica-se a existência de um significativo aumento do calibre arterial no estado de gravidez.<sup>345</sup>

A decidualização associa-se a alterações das artérias espiraladas, tais como aumento das células endoteliais e aumento da espessura da média. No entanto, a adaptação fisiológica fundamental constituída pela necrose da média, apenas ocorre na presença de trofoblasto intersticial, sendo outra população celular, o trofoblasto endovascular, responsável pela subsequente substituição das células endoteliais dessas artérias transformadas.<sup>346</sup>

Por medição das fibrilhas de colagénio da camada interna (antimesometrial) do miométrio no estado de gravidez e em úteros não-grávidos, verifica-se uma relação entre o aumento de diâmetro das fibrilhas de colagénio com a decidualização do endométrio.<sup>347</sup>

Por outro lado, estes vasos uterinos são ainda sede de processos imunológicos, como o demonstram diversos estudos tais como os de K. JBARA que estudou o número de células granulocíticas, envolvidas em torno dos focos de implantação embrionária, em ratos. Alguns granulócitos encontram-se no lume dos vasos endometriais e na decídua basal, parecendo migrar do sangue materno por via dos canais vasculares, em

---

<sup>344</sup> F DE WOLF *et al* (1982)

<sup>345</sup> NI ALSIP *et al* (2000)

<sup>346</sup> E.P.Y.KAM *et al* (1999)

<sup>347</sup> MC ALBERTO-RINCON *et al* (1989)

associação com células gigantes do trofoblasto e dos labirintos placentares. Estas células parecem diferenciar-se *in situ*, de precursores linfocíticos, e os estudos de imuno-histoquímica demonstram a existência de *IgG* no citoplasma desses granulócitos, ao longo da gravidez, sugerindo a existência de importantes relações imunológicas nas interações entre tecidos fetais e maternos<sup>348</sup>.

#### **e)- Remodelação vascular na gravidez:**

O crescimento dos vasos endometriais, em preparação para a implantação embrionária, inicia-se na fase proliferativa, prosseguindo nas fases secretoras do ciclo menstrual.

Durante as fases secretoras, verifica-se aumento dos níveis circulatórios de *células progenitoras endoteliais (EPCs)*.<sup>349</sup>

As células endoteliais circulantes, na gravidez, são de origem materna, estando a sua produção associada à gravidez.<sup>350</sup>

Os estrogénios têm efeitos vasculo-protectores, em parte devido ao aumento de óxido nítrico, mas também pela diminuição de elementos reactivos ao oxigénio.<sup>351</sup> Mobilizam as *EPCs* da medula óssea, inibem a senescência das *EPCs* circulantes e estimulam a produção de *VEGF*.<sup>352</sup>

A mobilização das *EPCs* pode ser um importante mecanismo de protecção do endotélio vascular na gravidez, por parte dos estrogénios.<sup>353</sup>

A remodelação das artérias espiraladas do útero materno (conhecido pelos autores anglo-saxónicos como *physiological change*) é um processo fundamental para o crescimento e desenvolvimento normal do concepto. E.P. KAM (1999)<sup>354</sup> verificou, por estudos histológicos e imunoquímicos, o início precoce dessa adaptação fisiológica dos vasos, compreendendo nomeadamente, necrose da média e deposição de substância fibrinóide, verificando que a destruição da média, mediada pelo trofoblasto intersticial,

---

<sup>348</sup> K. JBARA e I. STEWART (1982)

<sup>349</sup> K MATSUBARA *et al* (2006)

<sup>350</sup> HA GUSSIN *et al* (2002)

<sup>351</sup> ME MENDELSON e RH KARAS (1999)

<sup>352</sup> K STREHLOW *et al* (2003)

<sup>353</sup> AO ROBB *et al* (2007)

<sup>354</sup> E.P.Y.KAM *et al* (1999)

precede a substituição das células endoteliais maternas pelo trofoblasto endovascular.

**f)- A angiogénese fisiológica do útero grávido** ocorre primariamente pelos mecanismos de elongação e de intussuscepção dos capilares pré-existentes.<sup>355</sup> A angiogénese por formação de gomos ocorre sobretudo em associação com o fenómeno de isquémia dos tecidos.<sup>356</sup>

A intensa e dinâmica actividade angiogénica que ocorre durante a gravidez, sofre progressão geométrica orientada em direcção ao ponto de implantação. Verifica-se intensa actividade angiogénica, com aumentos de cerca de nove vezes a nível das artérias radiárias e formação geométrica de um padrão radiário, expandindo-se cerca de 1,2 cm a cada 48 horas.<sup>357</sup>

Durante a placentização, a remodelação do leito vascular uterino é mediada pela invasão do trofoblasto intersticial e endovascular que invade os vasos maternos, resultando numa jovem e fresca camada endotelial<sup>358</sup>, de que a reparação fica sob responsabilidade das células endoteliais locais e possivelmente também das *EPCs* circulantes.<sup>359</sup>

Apesar da resposta inflamatória local, associada à gravidez normal, a função endotelial é preservada. Verifica-se um aumento de produção de *citocinas pró-inflamatórias*, incluindo *IL-6*, *IL-12* e *TNF- $\alpha$*  (factor de necrose tumoral). A contagem de neutrófilos sobe drasticamente, ao longo da gestação, atingindo-se um pico no termo da gravidez.<sup>360</sup>

Para além de se associar a um estado pró-inflamatório, a gravidez normal associa-se ainda a um aumento de resistência à insulina e dislipidémia, reguladas pelas variações hormonais, de tal modo que N SATTAR e IA GREER (2002) consideram a gravidez como um teste de *stress* para o endotélio vascular materno.

---

<sup>355</sup> CE GARGETT e PA ROGERS (2001)

<sup>356</sup> LP REYNOLDS e DA REDMER (2001)

<sup>357</sup> A FUCHS *et al* (1985)

<sup>358</sup> R PIJNENBORG *et al* (2006)

<sup>359</sup> AO ROBB *et al* (2007)

<sup>360</sup> R AUSTGULEN *et al* (1994); Z MELCZER *et al* (2003); I REBELO *et al* (1995) ; GP SACKS *et al* (2003), citados por AO ROBB (2007)

### 2.3.3.5- Alterações dos vasos endometriais com a idade:

Apesar do recrudescimento do interesse pelos estudos do envelhecimento, perante o recente advento do envelhecimento populacional a nível mundial, poucos trabalhos têm sido dedicados ao estudo do envelhecimento dos órgãos pélvicos.

Nancy A. KLEIN apresentou em 1997, ao *Prevention of Infertility Committee*, um interessante relatório em que relaciona os efeitos do envelhecimento feminino com a infertilidade, referindo que *por comparação com os outros sistemas orgânicos, os órgãos genitais femininos envelhecem e entram em falência, desde idades relativamente jovens.* <sup>361</sup> (Embora a menopausa surja em média pelos 51 anos, o pico de eficiência dos órgãos genitais femininos ocorre por volta dos 20 anos, decrescendo pouco depois e verificando-se drástica redução da fertilidade, a partir dos 35 anos, apesar de se manterem, em geral, ciclos menstruais ovulatórios até à 5ª década de vida.)

Com efeito, os ciclos ovulatórios normais nas mulheres são em geral mantidos, muito para além do início do declínio da fertilidade (aos 32, 35, 39 ou 40 anos). A idade da menopausa fisiológica é muito variável, estimando-se que se estabeleça aos  $50 \pm 8$  anos. Segundo M METCALF<sup>362</sup> (1979), a frequência ovulatória permanece elevada (95%), nas mulheres de 40-50 anos com ciclos menstruais.

Como principais alterações uterinas, relacionadas com o envelhecimento, verifica-se um significativo aumento da tendência para abortos espontâneos de embriões cromossomicamente normais <sup>363</sup>, paralelamente à demonstração histeroscópica do aumento de incidência de polipos endometriais e de fibromiomas nas mulheres envelhecidas em idade reprodutiva.<sup>364</sup>

Os órgãos pélvicos humanos de ambos os sexos vão sofrendo alterações estruturais e funcionais ao longo da vida, com repercussão nas

---

<sup>361</sup> KLEIN N.A, 1997

<sup>362</sup> METCALF M, 1979

<sup>363</sup> Z. STEIN, 1985

<sup>364</sup> D. DICKER, *et al*, 1990

medições volumétricas que são quantificáveis com precisão, pelos métodos imagiológicos como a ultrassonografia ou a Tomografia por Emissão Positrônica (*TEP*).

D WELL *et al* (2007) quantificaram por *TEP*, as variações volumétricas do útero e ovários de 131 mulheres dos 17 aos 86 anos, verificando que o útero tem um volume médio de 38,55 cm<sup>3</sup>, por volta dos 17-19 anos, com pico volumétrico de 71,76 cm<sup>3</sup>, dos 35 aos 40 anos, sofrendo um progressivo declínio volumétrico pela 8<sup>a</sup> década de vida, em que as medições decrescem em média para 24,02 cm<sup>3</sup>.

Com o avançar da idade, os sistemas genitais dos mamíferos caracterizam-se por um declínio progressivo da fertilidade, acompanhada de redução da esteroidogênese ovárica e degenerescência do eixo hipotálamo-hipofisário.<sup>365</sup>

A diminuição dos níveis séricos de FSH é, segundo HJ McTAVISH, um dos primeiros sinais da senescência genital feminina humana.<sup>366</sup>

Um grupo de investigadores nipónicos<sup>367</sup> tem vindo a quantificar, por dissecação e análise espectrofotométrica de emissão plasma-atômica, as variações ao longo da vida, do conteúdo iónico das artérias humanas e, em particular, das artérias uterinas. Verificaram um aumento progressivo do teor em Cálcio das artérias uterinas, desde os 70 anos de idade, com aumentos mais consistentes por volta dos 90 anos, sendo mais elevado o teor cálcico das artérias uterinas do que nas artérias ilíacas, umbilical, ou obturadoras, por ordem decrescente. Paralelamente a esse aumento do teor cálcico da artéria uterina, detectaram aumentos concomitantes de outros iões, como o magnésio, fósforo, ou sódio.

Os vasos sanguíneos uterinos de ratos, estudados em diversas faixas etárias, demonstram fenómenos involutivos da rede vascular, com o avançar da idade, resultantes dos fenómenos de esclerose do próprio órgão, e da senescência da parede dos vasos.<sup>368</sup>

---

<sup>365</sup> N DANILOVICH *et al* (2002)

<sup>366</sup> HJ McTAVISH *et al* (2007)

<sup>367</sup> Y TOHNO *et al* (2001); T NAGAKUMA *et al* (2004); S TOHNO *et al* (2007)

<sup>368</sup> MIU ABESADZE (1990)

Por métodos micro-angiográficos em úteros humanos, verifica-se ainda a perda de regularidade dos vasos sanguíneos da parede uterina.<sup>369</sup>

A par destes previsíveis fenómenos de esclerose arterial uterina, diversos autores assinalam o aumento de predisposição para o estabelecimento de patologia uterina, com o avançar da idade.

Foi quantificado o risco de carcinogénese espontânea em fêmeas de ratos, verificando-se correlação com a idade, concomitantemente com alterações genéticas dos mecanismos de reparação do *DNA*.<sup>370</sup>

Relativamente ao aumento de susceptibilidade a tumores benignos, nomeadamente dos fibroleiomiomas, F.VALLADARES quantificou a distribuição dos receptores estrogénicos em mulheres em pré- e pós-menopausa, verificando que os receptores estrogénicos  $\alpha$  estão presentes apenas nas células musculares lisas de localização subcelular nos miomas, enquanto que os receptores  $\beta$  se distribuem mais amplamente, tanto pelas células musculares lisas, como pelos tecidos endoteliais e conjuntivos, tendo uma localização especificamente nuclear. Concluem portanto que os estrogénios actuam sobre as células endoteliais por via dos receptores- $\beta$ .<sup>371</sup>

---

<sup>369</sup> F CZERWINSKI e K PILARCZYK (1992)

<sup>370</sup> TS PISKUNOVA *et al* (2007)

<sup>371</sup> F VALLADARES *et al* (2006)

**N.B.:** As imagens de úteros humanos utilizadas no presente capítulo para ilustração da colectânea de referências bibliográficas resultam do trabalho efectuado sobre 25 espécimes de úteros humanos, colhidos por autópsia na Delegação de Lisboa do IML, ao longo dos meses de Junho a Dezembro de 2007, e preparadas segundo as técnicas de estudo expostas no capítulo de "*Materiais e Métodos*".

Devido aos condicionalismos de escassez de espécimes humanos em número suficiente para estudo estatisticamente relevante, para retratar as diversas fases de variação fisiológica do endométrio, optámos por completar o presente estudo com o trabalho experimental em animal de experiência, compatível em termos comparativos, extrapolando os resultados para o caso humano.

## **Bibliografia:**

ABDEL RAHIM SE, BLAND KP. The lymphatic drainage of the cranial part of the sheep's uterus and its possible functional significance. *J Anat* 1985 Jun;140 ( Pt 4):705-9

ABESADZE MIU. [Age-related changes in the circulatory bed of the uterus (data of the scanning electron microscopy) [Article in Russian] *Arkh Anat Gistol Embriol* 1990 Feb;98(2):52-7

ABITBOL MM, DEMETER E, BENAROSH T. Uterine and ovarian artery blood flow in the rhesus monkey near term. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Oct 15;138(4):414-21

ABBERTON KM, TAYLOR NH, HEALY DL, ROGERS PA. Vascular smooth muscle alpha-actin distribution around endometrial arterioles during the menstrual cycle: increased expression during the perimenopause and lack of correlation with menorrhagia. *Hum Reprod* 1996 Jan;11(1):204-11

ABBERTON KM, TAYLOR NH, HEALY DL, ROGERS PA. Vascular smooth muscle cell proliferation in arterioles of the human endometrium. *Hum Reprod* 1999 Apr;14(4):1072-9

ADACHI B. Das Arteriensystem der Japaner, Bd.II.Kyoto. Supp. To *Acta Scholae Medicinalis Universitatis Imperialis in Kyoto*, 1926-7; 9.

AKERLUND M. Vascularization of human endometrium. Uterine blood flow in healthy condition and in primary dysmenorrhoea. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Sep 30;734:47-56

ALBERTO-RINCON MC, ZORN TM, ABRAHAMSOHN PA. Diameter increase of collagen fibrils of the mouse endometrium during decidualization. *Am J Anat* 1989 Dec;186(4):417-29

ALSIP NL, HORNUNG JW, HENZEL MK, ASHER EF. Pregnancy-induced alterations of uterine arteriolar reactivity in the rat: observations with a new in vivo microcirculatory preparation. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep;183(3):621-6

ALOUINI S, CARBILLON L, PERROT N, UZAN S, UZAN M. Intervillous and Spiral Artery Flows in Normal Pregnancies between 5 and 10 Weeks of Amenorrhea Using Color Doppler Ultrasonography. *Fetal Diagn Ther* 2002 May-Jun;17(3):163-6

AMENTA F, PORCELLI F, FERRANTE F, CAVALLOTTI C. Cholinergic nerves in blood vessels of the female reproductive system. *Acta Histochem* 1979;65(2):133-7

ANDERSON JM, GIMBRONE MA,Jr, ALEXANDER RW Angiotensin II stimulates phosphorylation of the myosin light chain in cultured vascular smooth muscle cells *J. Biol. Chem.* 1981 May;256(10):4693-4696.

ANDRONOWSKA A, DOBOSZYNSKA T. Immunoreactivities of eNOS, ET-1 and ETB-R in blood vessels of the uterine mesometrium during the estrous cycle in the pig. *Folia Histochem Cytobiol* 2002;40(2):141-2

ANIMAL SCIENCE. Canine Female Reproductive Anatomy.  
<http://animalsciences.missouri.edu/reprodAnatomyFemaleBITCHREPsld006.htm> (acedido em Junho de 2008)

APPLANAT M. Physiological angiogenesis under the control of sex steroids.  
<http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/angio2/10Applanat.pdf> (acedido em Junho de 2007)

APPLEBAUM M The Uterine Biophysical Profile ("UBP") *Diagnostic Ultrasound*  
<http://www.drapplebaum.com/art.htm>

ASAHARA T, MUROHARA T, SULLIVAN A, SILVER M, VAN DER ZEE R, WITZENBICHLER B, SCHATTERMAN G, ISNER JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997;275:964-967

AUSTGULEN R, LIEN E, LIABAKK NB, JACOBSEN G, ARNTZEN KJ. Increased levels of cytokine activity modifiers in normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and reproductive Biology* 1994;57:149-155

BARDRUM B, OTTESEN B, FAHRENKRUG J. Peptides PHI and VIP: comparison between vascular and nonvascular smooth muscle effect in rabbit uterus. *Am J Physiol* 1986 Jul;251(1 Pt 1):E48-51

BARTELMEZ GW. Premenstrual and menstrual ischemia and the myth of endometrial arteriovenous anastomoses. *American Journal of Anatomy*, 1956;98:69-93



BENGTTSSON B. Factors of importance for regulation of uterine contractile activity. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1982;108:13-6

BERGMAN RA; AFIFI AK; MIYAUCHI R Uterine Artery Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus II: Cardiovascular System: Arteries: Pelvis. (1995-2007)  
<http://www.vh.org/Providers/Textbooks/AnatomicVariants/Cardiovascular/Text/Arteries/Uterine.html>

BERNSTEIN IM, ZIEGLER WF, LEAVITT T, BADGER GJ. Uterine artery hemodynamic adaptations through the menstrual cycle into early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002 Apr;99(4):620-4

BIGSBY RM Progesterone and dexamethasone inhibition of estrogen-induced synthesis of DNA and complement in rat uterine epithelium: effects of antiprogesterone compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:295-301 - citado por HN JABBOUR, 2005

BODELSSON G, SJOBERG NO, STJERNQUIST M. Contractile effect of endothelin in the human uterine artery and autoradiographic localization of its binding sites. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Sep;167(3):745-50

BRAITHWAITE JL. Variations in the origin of the parietal branches of the internal iliac artery. *J Anat.* 1952 Oct; 86(Pt4):423-430.

BRAUER MM, LLODRÁ J, SCORZA MC, CHÁVEZ R, BURNSTOCK G, THRASIVOULU C, COWEN T Differential effects of prepubertal chronic oestrogen treatment on the synthesis of noradrenaline in uterine myometrial and perivascular sympathetic nerves *International Journal of Developmental Neuroscience* 1999 Jul;17(4):295-303

BRENNER R, SLAYDEN, OD, CRITCHLEY, HOD Anti-proliferative effects of progesterone antagonists in the primate endometrium: a potential role for the androgen receptor. *Reproduction* 2002;124:167-172

BROCKAERT J. Contribution à l'étude de l'artère utérine. *Annales de la Société de Médecine de Gand* 1892;71: 28-47 - citado por Bergman *et al*, 1995-2007

BROSENS I, ROBERTSON WB, DIXON HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathology and Bacteriology*, 1967;93:569-579. – citado por AO Robb, 2007 -

BROSENS JJ, DE SOUZA NM, BARKER FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet* 1995 Aug 26;346(8974):558-60~

BROSENS JJ, BARKER FG, DE SOUZA NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update* 1998 Sep-Oct;4(5):496-502

BROSENS JJ, PIJNENBORG R, BROSENS IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Nov; 187(5):1416-23

BROWN BW, MATTNER PE. Capillary blood flow in the genital tracts of conscious ewes: cyclic changes and the effect of ovarian hormones. *J Endocrinol* 1977 Aug;74(2):185-91

BROWN BW, EMERY MJ, MATTNER PE Ovarian arterial blood velocity measured with Doppler ultrasonic transducers in conscious ewes. *J Reprod Fertil* 1980 Mar 58:295-300

BROWN HK, STOLL BS, NICOSIA SV, FIORICA JV, HAMBLEY PS, CLARKE LP, SILBIGER ML. Uterine junctional zone: correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology* 1991 May;179(2):409-13

BULLETTI C, JASONNI VM, TABANELLI S, CIOTTI P, VIGNUDELLI A, FLAMIGNI C. Changes in the uterine vasculature during the menstrual cycle. *Acta Eur Fertil* 1985 Sep-Oct;16(5):367-71

BULLETTI C, JASONNI VM, CIOTTI PM, TABANELLI S, NALDI S, FLAMIGNI C. Extraction of estrogens by human perfused uterus. Effects of membrane permeability and binding by serum proteins on differential influx into endometrium and myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Aug;159(2):509-15

BURRI PH. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev.Dyn.* 2004; 231(3):474-88

BUTTRAM Jr., VC., REITER RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil. Steril.*, 1981;36 : 433-445.

CARSON DD, LAGOW E, THATHIAH A, AL-SHAMI R, FARACH-CARSON MC, VERNON M, YUAN L, FRITZ MA, LESSEY B Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Mol Hum Reprod* 2002 8:871–879

CAVAILLE F, KACEMI A, MONDON F, FOURNIER T, FERRE F. Contractile proteins in human fetoplacental vessels. *J Obstet Gynecol* 1995 Dec;173(6):1793-9

CELIA G, OSOL G. Venoarterial communication as a mechanism for localized signaling in the rat uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Dec;187(6):1653-9

CHARNOCK-JONES DS, MACPHERSON AM, ARCHER DF, LESLIE S, MAKKINK WK, SHARKEY AM, SMITH SK The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod* 2000;15(Suppl 3):85–95

CHAVEZ-RUEDA K, HERNANDEZ J, ZENTENO E, LEANOS-MIRANDA A, LEGORRETA-HAQUET MV, BLANCO-FAVELA F Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and B human lymphocytes. *Clin Immunol* 2005;116:182–191

CHENG L, KELLY RW, THONG KJ, HUME R, BAIRD DT The effects of mifepristone (RU486) on prostaglandin dehydrogenase in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *Hum Reprod* 1993;8:705–709

COLLETT GP, KOHNEN G, CAMPBELL S, DAVENPORT AP, JEFFERS MD, CAMERON IT. Localization of endothelin receptors in human uterus throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1996 Jun;2(6):439-44

COPPENS MT, DHONT MA, DE BOEVER JG, SERREYN RF, VANDEKERCKHOVE DA, ROELS HJ. The distribution of oestrogen and progesterone receptors in the human endometrial basal and functional layer during the normal menstrual cycle. An immunocytochemical study. *Histochemistry*. 1993 Feb;99(2):121-6

COPPENS MT, DE BOEVER JG, DHONT MA, SERREYN RF, VANDEKERCKHOVE DA, ROELS HJ. Topographical distribution of oestrogen and progesterone receptors in the human endometrium and fallopian tube. An immunocytochemical study. *Histochemistry* 1993 Feb;99(2):127-31

CORNILLIE FJ, LAUWERYNS JM, BROSENS IA. Normal human endometrium. An ultrastructural survey. *Gynecol Obstet Invest* 1985;20(3):113-29

COX BE, WORD RA, ROSENFELD CR Angiotensin II receptor characteristics and subtype expression in uterine arteries and myometrium during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jan 81:49-58

CRAVEN CM, MORGAN T, WARD K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta* 1998 May;19(4):241-52

CRITCHLEY HOD, BRENNER RM, HENDERSON TA, WILLIAMS K, NAYAK NR, SLAYDEN OVD, MILLAR MR, SAUNDERS PTK. Estrogen Receptor  $\beta$ , But Not Estrogen Receptor  $\alpha$ , Is Present in the Vascular Endothelium of the Human and Nonhuman Primate Endometrium The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86(3):1370-1378

CURRY JR TE, OSTEEN KG The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev*;2003 24:428–465 – citado por HN JABBOUR, 2005 -

CZERWINSKI F, PILARCZYK K. Architectonics of blood vessels in the wall of the human uterus in microangiographic studies. *Folia Morphol (Warsz)* 1992;51(2):195-201

CZERWINSKI F, KOZIK W, PILARCZYK K, TUDAJ W. [Anatomic and radiologic studies of ovarian arteries in women of various ages] [Article in Polish] *Ginek Pol* 1996 Jun;67(6):296-300

D'ANGELO G, OSOL G. Regional variation in resistance artery diameter responses to alpha-adrenergic stimulation during pregnancy. *Am J Physiol* 1993 Jan;264(1 Pt 2):H78-85

DALGAARD JB. Blood vessels in the human endometrium. *Acta Obs. et Gyn. Scand.* 1946;26:342-378 (citado por BARTELMEZ, 1956)

DANILOVICH N, JAVESHGHANI D, XING W, SAIRAM MR. Endocrine alterations and signaling changes associated with declining ovarian function and advanced biological aging in follicle-stimulating hormone receptor haploinsufficient mice. *Biol Reprod*. 2002 Aug;67(2):370-8.

DARON GH. Arterial pattern of the tunica mucosa of the Macacus Rhesus uterus. *Anat.Rec.*, 1932;52: suppl. p.9. (citado por BARTELMEZ, 1956)

DAVIDSOHN S. Über die Artéria uterina, insbesondere über ihre Beziehungen zum unteren Uterinsegment. *Morphologische Arbeiten (Jena)* 1893;2:663-671 – citado por Bergman, 1995-2007

DEBIASI E. Vascularisation de la muqueuse uterine *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1962 Jan;57:1-12.

DE WOLF F, BROSENS I, ROBERTSON WB. Ultrastructure of uteroplacental arteries. *Contrib Gynecol Obstet* 1982;9:86-99

DICKER D, GOLDMAN J, ASHKENAZI J, FELDBERG D, DEKEL A. The value of hysteroscopy in elderly women prior to in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET): a comparative study. *J In Vitro Fertil Emb Trans* 1990;7:267-270.

DICKEY RP, HOWER JF. Ultrasonographic features of uterine blood flow during the first 16 weeks of pregnancy. *Hum Reprod* 1995 Sep;10(9):2448-52

DING YH, LUAN XD, LI J, RAFOLS JA, GUTHINKONDA M, DIAZ FG *et al*. Exercise- induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke. *Curr Neurovasc Res* 2004;1:411-20

DIVAKAR H. Asymptomatic uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Mar 27

DOBOSZYNSKA T, ANDRONOWSKA A, JANISZEWSKA L, SOBOTKA A. Morphological features of lymphatic and mesothelial communications in the broad ligament of the pig. *Lymphology* 1999 Dec;32(4):132-50

DUNN CL, CRITCHLEY HO, KELLY RW IL-15 regulation in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*;2002 87:1898–1901

EKESBO R, ALM P, EKSTROM P, LUNDBERG LM, AKERLUND M. Innervation of the human uterine artery and contractile responses to neuropeptides. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31(1):30-6

ESPERANÇA PINA JA, PAIS D. As técnicas de moldes vasculares por injeção-corrosão para os estudos macro e microvasculares dos diversos órgãos e tecidos. II Parte: Técnica de injeção-corrosão-fluorescência. *Anais Portugueses de Medicina*, 1998; III(1): 3-7.

ESPERANÇA PINA JA, PAIS D. As técnicas de moldes vasculares por injeção-corrosão para os estudos macro e microvasculares dos diversos órgãos e tecidos. III Parte: Técnica de moldes vasculares para microscopia electrónica de varrimento. *Anais Portugueses de Medicina*, 1998; III(2-3): 33-40

ESPERANÇA PINA JA. Anatomia Humana do coração e vasos. Lidel, Edições Técnicas, Lda., Lisboa, 2007.

FERRARA N, HOUCK K, JAKEMAN L, LEUNG DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocrine Reviews* 1992;13:18-32.

FERRAZ DE OLIVEIRA LN. A Origem e o Desenvolvimento dos Vasos da Retina. Contribuição para o seu estudo. Lisboa, 1968

FARRER-BROWN G, BEILBY JO, TARBIT MH. The blood supply of the uterus. 1. Arterial vasculature. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970 Aug;77(8):673-81

FARRER-BROWN G, BEILBY JO, TARBIT MH. The blood supply of the uterus. 2. Venous pattern. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970 Aug;77(8):682-9

FORBES TR, TAKU E. Vein size in intact and hysterectomized mice during the estrous cycle and pregnancy. *Anat Rec* 1975 May;182(1):61-5

FREDET, Quelques recherches sur les artères de l'utérus. *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1898 – citado por L.TESTUT, Anatomie Humaine, T.IV, 7ª Ed.

FRIED G, SAMUELSON U. Endothelin and neuropeptide Y are vasoconstrictors in human uterine blood vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1991 May;164(5 Pt 1):1330-6

FORD SP, CHRISTENSON RK, FORD JJ. Uterine blood flow and uterine arterial, venous and luminal concentrations of oestrogens on days 11, 13 and 15 after oestrus in pregnant and non-pregnant sows. *Reprod Fertil* 1982 Jan;64(1):185-90

FORD SP Control of uterine and ovarian blood flow throughout the estrous cycle and pregnancy of ewes, sows and cows. *J Anim Sci* 1982;55 Suppl 2:32-42

FUCHS A, LINDENBAUM E, MARCOUDAS NG. Location of the angiogenic activity in the pregnant human uterus. *Acta Anat (Basel)* 1985;124(3-4):241-4

FUJII S, KONISHI I, MORI T. Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction. An ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;414(2): 105-12

GARGETT CE, LEDERMAN FL, LAU TM, TAYLOR NH, ROGERS PA. Lack of correlation between vascular endothelial growth factor production and endothelial cell proliferation in the human endometrium. *Hum Reprod* 1999 Aug;14(8):2080-8

GARGETT CE, ROGERS PAW Human endometrial angiogenesis. *Reproduction*, 2001;121; 181–186

GARGETT CE, LEDERMAN F, HERYANTO B, GAMBINO LS, ROGERS PAW. Focal vascular endothelial growth factor correlates with angiogenesis in human endometrium. Role of intravascular neutrophils *Human Reproduction*, 2001 June ;16(6):1065-1075

GARGETT CE, BUCAK K, ZAITSEVA M, CHU S, TAYLOR N, FULLER PJ, ROGERS PA. Estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$  expression in microvascular endothelial cells and smooth muscle cells of myometrium and leiomyoma. *Mol Hum Reprod* 2002 Aug;8(8):770-5

GARGETT CE, ZAITSEVA M, BUCAK K, CHU S, FULLER PJ, ROGERS PA 17Beta-estradiol up-regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 expression in human myometrial microvascular endothelial cells: role of estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$ . *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sep 87:4341-9

GAVIN TP, ROBINSON CB, YEAGER RC, ENGLAND JA, NIFONG LW, HICKNER RC. Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J App Physiol* 2004 ;96:19-24

GAWRONSKA B, DOBOSZYNSKA T, ZEZULA-SZPYRA A. Lymphatic vessels in the broad ligament of the uterus in swine. *Lymphology* 1992 Jun;25(2):90-6

GAWRONSKA B, DOBOSZYNSKA I, ZEZULA-SZPYRA A. Light and scanning electron microscopy of the porcine mesometrial and paraovarian lymphatic networks. *Lymphology* 1997 Mar;30(1):26-34

GIUDICE L. The endometrial cycle in *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*. Eds.EY ADASHI, JA ROCKS, Z ROSENWAKS. pp.272-300, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. (citado por HERVÉ, 2006)

GLEESON N, JORDAN M, SHEPPARD B, BONNAR J. Cyclical variation in endometrial oestrogen and progesterone receptors in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 Mar;48(3):207-14

GOMEZ-JORGE J, KEYOUNG A, LEVY B, SPIES JB. Uterine artery anatomy relevant to uterine leiomyomata embolization. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2003;26(6)

GOSWAMY RK, STEPTOE PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1988 Aug;3(6):721-6

GOTO F, GOTO K, WEINDEL K, FOLKMAN J. Synergetic effects of vascular endothelial growth factor on the proliferation and cord formation of bovine capillary endothelial cells within collagen gels. *Lab Invest* 1993;69:508-17

GRAHAM JD, CLARKE CL Physiological Action of Progesterone in Target Tissues<sup>1</sup> *Endocrine Reviews* 1997;18(4):502-519

GRAUBERT MD, ORTEGA MA, KESSEL B, MORTOLA JF, IRUELA-ARISPE ML Vascular Repair After Menstruation Involves Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor Phosphorylation by sFLT-1. *American Journal of Pathology* 2001;158:1399-1410

GREB RR, HEIKINHEIMO O, WILLIAMS RF, HODGEN GD, GOODMAN AL. Vascular endothelial growth factor in primate endometrium is regulated by oestrogen-receptor and progesterone-receptor ligands in vivo. *Hum Reprod* 1997 Jun;12(6):1280-92

- GUENTHER AE, CONLEY AJ, VAN ORDEN DE, FARLEY DB, FORD SP. Structural and mechanical changes of uterine arteries during pregnancy in the pig. *J Anim Sci* 1988 Dec;66(12):3144-52
- GUSSIN HA, BISCHOFF FZ, HOFFMAN R, ELIAS S. Endothelial precursor cells in the peripheral blood of pregnant women. *Journal of the Society for Gynecological Investigation* 2002;9:357-361
- HAAS TL, MILKIEWICZ M, DAVIS SJ, ZHOU AL, EGGINGTON S, BROWN MD, MADRI JA, HUDLICKA O. Matrix metalloproteinase activity is required for activity induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1540-1547
- HACKENTHAL E, METZ J, POULSEN K, RIX E, TAUGNER R. Renin in the uterus of non-pregnant mice. Immunocytochemical, ultrastructural and biochemical studies. *Histochemistry* 1980;66(3):229-38
- HAMADA H, KIM MK, IWAKURA A, LI M, THORNE T, QIN G, ASAI J, TSUTSUMI Y, SEKIGUSHI H, SILVER M *et al* Estrogen receptors (alpha and beta) mediate contribution of bone-marrow-derived endothelial progenitor cells to functional recovery after myocardial infarction. *Circulation* 2006;114:2261-2270
- HEAD JR, SEELING LL JR. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats. *J Reprod Immunol* 1984 May;6(3):157-66
- HENDERSON TA, SAUNDERS PT, MOFFETT-KING A, GROOME NP, CRITCHLEY HO Steroid receptor expression in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:440-449
- HERVÉ MAJ, MEDURI G, PETIT FG, DOMET TS, LAZENNEC G, MOURAH S, PERROT-APPLANAT M. Regulation of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor Flk-1/KDR by estradiol through VEGF in uterus. *J Endocrinology* 2006;188:91-99.
- HOANG-NGOC MINH, HERVE DE SIGALONY JP, SMADJA A, ORCEL L. New findings on the embryogenesis of the uterus. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1989 Nov;84(11):713-9
- HOFFMAN LH, DAVENPORT GR, BRASH AR Endometrial prostaglandins and phospholipase activity related to implantation in rabbits: effects of dexamethasone. *Biol Reprod* 1984;30:544-555
- HOLUB Z, LUKAC J, KLIMENT L, URBANEK S. Variability of the uterine artery: Laparoscopic surgical observation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2005 Apr;31(2):158-163
- HOSSLER FE Vascular Corrosion Casting Can Provide Quantitative as Well as Morphological Information on the Microvasculature of Organs and Tissues *Microscopy Today* 1998 Sept.; 98-7  
[http://www.laddresearch.com/Key\\_Products/Mercox\\_II/HosslerPaper/hosslerpaper.html](http://www.laddresearch.com/Key_Products/Mercox_II/HosslerPaper/hosslerpaper.html)
- HOUDEAU E, PRUDHOMME MJ, ROUSSEAU JP. Regional difference in the distribution of vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerve fibres along the uterus and between myometrial muscle layers in the rat. *Histochem J* 1998 Jul;30(7):525-9
- HOUDEAU E, ROSSANO B, PRUD'HOMME M-J Regional and muscle layer variations in cholinergic nerve control of the rat myometrium during the oestrous cycle *Autonomic Neuroscience* 2003 Feb.28;104(1):1-9
- HUNG J-H, HEUNG-TAT NG, YA-PING PAN, MING-JIE YANG, LI-PING SHU Color Doppler Ultrasound of Spiral Arteries in Normal Second-Trimester Pregnancies *Med J (Taipei)* 1997;59:289-94
- HYDER SM; STANCEL GM. Regulation of Angiogenic Growth Factors in the Female Reproductive Tract by Estrogens and Progestins *Molecular Endocrinology* 1999;13(6):806-811
- INGRAM DA, CAPLICE NM, YODER MC. Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining EPCs. *Blood* 2005;106:1525-1531
- IRANI AM, SCHWARTZ LB Mast cell heterogeneity. *Clin Exp Allergy* 1989;19:143-155
- ITSKOVITZ J, LINDENBAUM ES, BRANDES JM. Arterial anastomosis in the pregnant human uterus. *Obstet Gynecol* 1980 Jan;55(1):67-71
- JABBOUR HN, KELLY RW, FRASER HM, CRITCHLEY OD. Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine Reviews* 2005;27(1):17-46
- JAFFE RB. Importance of angiogenesis in reproductive physiology. *Semin Perinatol* 2000 Feb;24(1):79-81
- JAGIELSKI G, BRUSKA M, WOZNIAK W. Origin of the uterine artery in human fetuses. *Folia Morphol.(Warsz)* 1997;56(2):117-21

JASTSCHINSKI S. Die typischen Verzweigungsformen der Arteria Hypogastrica. *Int. Mschr. Anat. Physiol.* 1891; 8:111-127 – citado por JL BRAITHWAITE, 1952

JNARA K, STEWART I. Granulated metrial gland cells in the uterus and labyrinthine placenta of inbred and outbred pregnancies in mice. *J Anat* 1982;135(2):311-317

JO T, TERADA N, SAJI F, TANIZAWA O Inhibitory effects of estrogen, progesterone, and androgen and glucocorticoid on death of neonatal mouse uterine epithelial cells induced to proliferate by estrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;46:25–32

JOYCE JM, PHERNETTON TM, SHAW CE, MODRICK ML, MAGNESS RR Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. IX. eNOS gradients in cycling and pregnant ewes *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Jan;282(1):H342-H348

KAISERMAN-ABRAMOF IR, PADYKULA HA. Ultrastructural epithelial zonation of the primate endometrium (rhesus monkey). *Am J Anat* 1989 Jan;184(1):13-30

KAISERMAN-ABRAMOF IR, PADYKULA HA. Angiogenesis in the postovulatory primate endometrium: the coiled arteriolar system. *Anat Rec* 1989 Aug;224(4):479-89

KAM EPY, GARDNER L, LOKE YW, KING A<sup>1</sup> The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries *Human Reproduction* 1999Aug;14(8):2131-2138

KAMINA P. Anatomie Gynécologique et Obstétricale. 2<sup>ème</sup> Éd., Maloine, Paris, 1974; pp.273-298

KAMINA P Anatomie clinique de l'appareil genital feminine. Éditions techniques. *Encycl. Méd. Chir.* (Paris-France), Gynécologie, 10-A-10, 1993, 28p

KAO LC, TULAC S, LOBO S, IMANI B, YANG JP, GERMEYER A, OSTEEEN K, TAYLOR RN, LESSEY BA, GIUDICE LC Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 2002;143:2119–2138

KARTER Y, AYDIN S, CURGUNLU A, UZUN H, ERTUCK N, VEHID S, KUTLU A, SIMSEK G, YUCEL R, ARAT A *et al* Endothelium and angiogenesis in white coat hypertension. *J of Human Hypertension* 2004; 18:809-814

KAUFMANN P, BLACK S, HUPPERTZ B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia *Biol Reprod*, July 1, 2003; 69(1):1-7

KELLY FD, TAWIA SA, ROGERS PA. Immunohistochemical characterization of human endometrial microvascular basement membrane components during the normal menstrual cycle. *Hum Reprod* 1995 Feb;10(2):268-76

KENNY LC, BAKER PN, KENDALL BA, RANDALL MD, DUNN WR. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci(Lond)* 2002 Jul;103:67-73

KHONG TY, TEE JH, KELLY AJ. Absence of innervation of the uteroplacental arteries in normal and abnormal human pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43(2):89-93

KIND D; SIUMED.EDU Uterus. <http://www.siumed.edu/~dking2/erg/uterus.htm> Last updated April 5, 2002

KING A, GARDNER L, LOKE YW Evaluation of oestrogen and progesterone receptor expression in uterine mucosal lymphocytes. *Hum Reprod* 1996;11:1079–1082

KING A Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000;6:28–36

KING AE, CRITCHLEY HO, SALLENAVE JM, KELLY RW Elafin in human endometrium: an antiprotease and antimicrobial molecule expressed during menstruation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4426–4431

KLEIN NA The impact of age on female fertility. *Prevention of infertility Source Document*, 1997 <http://www.protectyourfertility.org>

KLIMAN K. Uteroplacental Blood Flow. The story of Decidualization, Menstruation, and Trophoblast Invasion. *Am J Pathol* 2000 Dec;157(6):1759-68

KOFINAS AD, SIMON NV, CLAY D, KING K. Functional asymmetry of the human myometrium documented by color and pulsed-wave Doppler ultrasonographic evaluation of uterine arcuate arteries during Braxton Hicks contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan;168(1 Pt 1):184-8

KRAUS RM, STALLINGS HW, YEAGER RC, GAVIN TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men *J App Physiol* 2004 ;96:1445-50

KRZYMOWSKI T, STEFANCZYK-KRZYMOWSKA S<sup>1</sup> Uterine blood supply as a main factor involved in the regulation of the estrous cycle - a new theory *J.Reprod.Biol* 2002;2(2):93-114

KUBLICKIENE KR, KUBLICKAS M, LINDBLOM B, LUNELL NO, NISELL H. A comparison of myogenic and endothelial properties of myometrial and omental resistance vessels in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Mar;176(3):560-6

LABRIE F, LUU-THE V, LIN SX, SIMARD J, LABRIE C, EL-ALFY M, PELLETIER G, BELANGER A. Intracrinology: role of the family of 17  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol* 2000;25:1-16 – citado por HN JABBOUR, 2005 -

LAFOREST JP, KING GJ. Structural and functional aspects of porcine endometrial capillaries on days 13 and 15 after oestrus or mating. *J Reprod Fertil* 1992 Jan;94(1):269-77

LECCE G, MEDURI G, ANCELINA M, BERGERON C, PERROT-APPLANAT M. Presence of Estrogen Receptor  $\beta$  in the Human Endometrium through the Cycle: Expression in Glandular, Stromal, and Vascular Cells *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(3):1379-1386

LEISER I, KOHLER T. The blood vessels of the cat girdle placenta. Observations on corrosion casts, scanning electron microscopical and histological studies. I. Maternal vasculature. *Anat Embryol (Berl)* 1983;167(1):85-93

LEROY MJ, TANGUY G, VIAL M, ROSTENE W, MALASSINE A, FERRE F. The effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on the contractile activity of human uterine smooth muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991 Apr;18(4):205-15

LI XF, CHARNOCK-JONES DS, ZHANG E, HIBY S, MALIK S, DAY K, LICENCE D, BOWEN JM, GARDNER L, KING A, LOKE YW, SMITH SK Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1823–1834

LLOYD PG, PRIOR BM, YANG HT, TERJUNG RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:1668-78

LOBOV IB, RENARD RA, PAPADOPOULOS N, GALE NW, THURSTON G, YANCOPOULOS GD, WIEGAND SJ. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007;104(9):3219-24. (Epub 2007 Feb12)

MAPLETOFT RJ, GINTHER OJ Adequacy of main uterine vein and the ovarian artery in the local venoarterial pathway for uterine-induced luteolysis in ewes. *Am J Vet Res* 1975 Jul 36:957-63

MARKEE JE. Menstruation in endometrial transplants. *Anat. Rec.*, 1933;55: Suppl. pg.66 (citado por BARTELMEZ, 1956)

MATSUBARA K, ABE E, MATSUBARA Y, KAMEDA K, ITO M. Circulating EPCs during normal pregnancy and pre-eclampsia. *American J of Reproductive Immunology* 2006;56:79-85

McTAVISH KJ, JIMENEZ M, WALTERS KA, SPALIVIERO J, GROOME NP, THEMME AP, VISSER JA, HANDELSMAN DJ, ALLAN CM. Rising follicle-stimulating hormone levels with age accelerate female reproductive failure. *Endocrinology*. 2007 Sep;148(9):4432-9. Epub 2007 May 31.

MEDURI G, BAUSERO P, PERROT-APPLANAT M. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors in the Human Endometrium: Modulation During the Menstrual Cycle<sup>1</sup> *Biology of Reproduction* 2000;62:439-447

MELCZER Z, BANHIDY F, CSOMOR S, TOTTH P, KOVACS M, WINCKLER G, CSEH K. Influence of leptin and the TNF system on insulin resistance in pregnancy and their effects on anthropometric parameters of newborns.

MENDELSON ME, KARAS RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1801-1811

METCALF M. Incidence of ovulatory cycles in women approaching the menopause. *J Biosoc Sci* 1979;11:39-48

MEYER R. Beiträge zur Lehre von der normalen und KrankhaftenOvulation u. s. w. *Arch. Gynec.* 1920, 113:259-315. (citado por BARTELMEZ, 1956)



- MILLER SL, DICKSON K, JENKIN G, WALKER DW. Physiological evidence for arteriovenous anastomoses in the uterine circulation of late-pregnant ewes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998 Feb;25(2):92-8
- MILNE SA, PERCHICK GB, BODDY SC, JABBOUR HN Expression, localization, and signalling of PGE2 and EP2/EP4 receptors in human nonpregnant endometrium across the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4453-4459
- MODZELEWSKA B, KOSTRZEWSKA A, SIPOWICZ M, KLESZCZEWSKI T, BATRA S. Apamin inhibits NO-induced relaxation of the spontaneous contractile activity of the myometrium from non-pregnant women. *Reprod Biol Endocrinol* 2003 Feb 5;1(1):8
- MUELLER MD, LEBOVIC DI, GARRETT E, TAYLOR RN Neutrophils infiltrating the endometrium express vascular endothelial growth factor: potential role in endometrial angiogenesis. *Fertil Steril* 2000;74:107-112
- NAGANUMA T, TOHNO Y, YAMASAKI M, TOHNO S, AZUMA C, MINAMI T, MORIKAWA H. High accumulation of calcium in human uterine artery with aging. *Biol Trace Elem Res.* 2004 Dec;101(3):203-10
- NAP AW, GRIFFIOEN AW, DUNSELMAN GA, BOUMA-TER STEEGE JC, THIJSEN VL, EVERS JL, GROOTHUIS PG Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1089-1095
- NAEYE R. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;61:210-216
- NOYES RW, HERTIG AT, ROCK J Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3-25 – citado por HN JABBOUR, 2005 -
- ODOM LD. A Unifying Hypothesis for the New Millennium Concerning the Origin and Perpetuation of Endometriosis. <http://www.painrelief-twelve.com/scientific.asp>
- OGURA A, NISHIDA T. The uterine vascular system of the golden hamster and its changes during the oestrous cycle. *J Anat* 1988 Jun;158:43-55
- OKLAHOMA STATE UNIVERSITY COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE Interactions during Estrous Cycle; Uterine tubes; The Uterus: Changes in the Uterus during the Estrous Cycle 2000, <http://handlin.cvm.okstate.edu/histology/fr/HiFRp14LowRes.htm>
- OLIVER C, MONTES MJ, GALINDO JA, RUIZ C, OLIVARES EG Human decidual stromal cells express  $\alpha$ -smooth muscle actin and show ultrastructural similarities with myofibroblasts. *Hum Reprod* 1999;14:1599-1605
- OLOFSSON B, JELTSCH M, ERIKSSON U, ALITALO K Current biology of VEGF-B and VEGF-C. *Curr Opin Biotechnol* 1999;10:528-535
- OSA T, OGASAWARA T. Effects in vitro of progesterone and estradiol-17 beta on the contractile and electrical responses in rat myometrium. *Jpn J Physiol* 1984;34(3):427-41
- OSOL G, CIPOLLA M. Interaction of myogenic and adrenergic mechanisms in isolated, pressurized uterine radial arteries from late-pregnant and nonpregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Feb;168(2):697-705
- OTTESEN B, FAHRENKRUG J, WAGNER G, ULRICHSEN H, EINER-JENSEN N, CARTER AM, LARSEN JJ, STOLBERG B. Effects of VIP in the female genital tract. *Endocrinol Jpn* 1980 Dec;27 Suppl 1:71-8
- OTTESEN B, FAHRENKRUG J. Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) upon myometrial blood flow in non-pregnant rabbit. *Acta Physiol Scand* 1981 Jun;112(2):195-201
- OTTESEN B, FAHRENKRUG J, WAGNER G, ULRICHSEN H, EINER-JENSEN N, CARTER AM, LARSEN JJ, STOLBERG B. Effects of VIP in the female genital tract. *Endocrinol Jpn* 1980 Dec;27 Suppl 1:71-8
- OWMAN C, STJERNQUIST M, HELM G, KANNISTO P, SJOBERG NO, SUNDLER F. Comparative histochemical distribution of nerve fibres storing noradrenaline and neuropeptide Y (NPY) in human ovary, fallopian tube, and uterus. *Med Biol* 1986;64(2-3):57-65
- PAGE KL, CELIA G, LEDDY G, TAATJES DJ, OSOL G. Structural remodeling of rat uterine veins in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Dec;187(6):1647-52

PEICHEV M, NAIYER AJ, PEREIRA D, ZHU Z, LANE WJ, WILLIAMS M, OZ MC, HICKLIN DJ, WITTE L, MOORE MA *et al.* Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000;95:952-958.

PELAGE JP, LE DREF O, SOYER P, JACOB D, KARDACHE M, DAHAN H, LASSAU JP. Arterial anatomy of the female genital tract: variations and relevance to transcatheter embolization of the uterus. Pictorial essay. *Am J Roentgenology* 1999 Apr;172:989-94

PELLIZZARI P, POZZAN C, MARCHIORI S, ZEN T, GANGEMI M. Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Apr;19(4):366-70

PERROT-APPLANAT M, GROUYER-PICARD MT, GARCIA E, LORENZO F, MILGROM E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 1988 Sep;123(3):1511-9

PERROT-APPLANAT M, DENG M, FERNANDEZ H, LELAIDIER C, MEDURI G, BOUCHARD P. Immunohistochemical localization of estradiol and progesterone receptors in human uterus throughout pregnancy: expression in endometrial blood vessels. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Jan;78(1):216-24

PERROT-APPLANAT M, ANCELIN M, BUTEAU-LOZANO H, MEDURI G, BAUSERO P. Ovarian steroids in endometrial angiogenesis. *Steroids* 2000 Oct-Nov;65(10-11): 599-603

PETERSEN LK, SVANE D, ULDBJERG N, FORMAN A. Effects of human relaxin on isolated rat and human myometrium and uteroplacental arteries. *Obstet Gynecol* 1991 Nov;78(5 Pt 1):757-62

PIJNENBORG R, BLAND JM, ROBERTSON WB, BROSENS I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983 Oct-Dec;4(4):397-413

PIJNENBORG R, VERCRUYSSSE L, HANSSENS M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27:939-958

PILARCZYK K. [Variability of the course of the uterine artery and its branches within the broad ligament and vascularization of uterine walls depending on a woman's age in light of anatomical, radiologic and microangiographic studies] *Ann Acad Med Stetin* 1995;41:43-55

PISKUNOVA TS, IUROVA MN, SEMENCHENKO AV, ZABEZHINSKIĬ MA, POPOVICH IG, ANISIMOV VN. [Specific features of spontaneous carcinogenesis and survival in female mice 129/Sv PARP-1+] *Vopr Onkol*. 2007;53(1):66-71.

PONNAMPALAM AP, WESTON GC, TRAJSTMAN AC, SUSIL B, ROGERS PA. Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling. *Mol Hum Reprod* 2004;10:879-893

POPOV I, GANCHEV S, BAKURDZHIEV G. [The morphological findings in the myometrial arteries and in the placenta with reference to the age of primiparae] *Akush Ginekol (Sofia)* 1990;29(4):20-3

POW CS, MARTIN L. The ovarian-uterine vasculature in relation to unilateral endometrial growth in flying foxes (genus *Pteropus*, suborder Megachiroptera, order Chiroptera). *J Reprod Fertil* 1994 Jul;101(2):247-55

PRESS MF, UDOVE JA, GREENE GL. Progesterone receptor distribution in the human endometrium. Analysis using monoclonal antibodies to the human progesterone receptor. *Am J Pathol* 1988 Apr;131(1):112-24

PRIOR BM, YANG HT, TERJUNG RI. What makes vessels grow with exercise training? *J App Physiol*. 2004;97:1119-28

RAMSEY EM. *Angiology* 1955;6:321 (citado por FARRER-BROWN *et al*, 1970)

REBELO I, CARVALHO-GUERRA F, PEREIRA-LEITE L, QUINTANILHA A. Lactoferrin as a sensitive blood marker of neutrophil activation in normal pregnancies. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 1995;62:189-194

REES MC, ANDERSON AB, DEMERS LM, TURNBULL AC. Endometrial and myometrial prostaglandin release during the menstrual cycle in relation to menstrual blood loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 May;58(5):813-8

REES MC, DUNNILL MS, ANDERSON AB, TURNBULL AC. Quantitative uterine histology during the menstrual cycle in relation to measured menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1984 Jul;91(7):662-6

REES MC, HERYET AR, BICKNELL R. Immunohistochemical properties of the endothelial cells in the human uterus during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1993 Aug;8(8):1173-8

RESNIK R, BRINK GW. Effects of prostaglandins E1, E2, and F2alpha on uterine blood flow in nonpregnant sheep. *Am J Physiol* 1978 May;234(5):H557-61

RESNIK R. The endocrine regulation of uterine blood flow in the nonpregnant uterus: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1981 May 15;140(2):151-6

REYNOLDS LP, MAGNESS RR, FORD SP. Uterine blood flow during early pregnancy in ewes: interaction between the conceptus and the ovary bearing the corpus luteum. *J Anim Sci* 1984 Feb 58:423-9

REYNOLDS LP, KILLILEA SD, REDMER DA. Angiogenesis in the female reproductive system. *FASEB J* 1992 Feb 1;6(3):886-92

REYNOLDS LP, REDMER DA. Angiogenesis in the Placenta<sup>1</sup> *Biology of Reproduction* 2001; 64:1033-1040

RIBEIRO WO, MISHELL Jr DR, THORNEYCROFT IH. Comparison of the patterns of androstenedione, progesterone, and estradiol during the human menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:1026-1032

ROBERTS DK, PARMLEY TH, WALKER NJ, HORBELT DV. Ultrastructure of the microvasculature in the human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May;166(5):1393-406

ROBERTS WG, PALADE GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor *Journal of Cell Science*, 1995;108(6):2369-2379

ROGERS PA, GANNON BJ. The vascular and microvascular anatomy of the rat uterus during the oestrous cycle. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1981 Dec;59(Pt 6):667-79

ROGERS PA, GANNON BJ. The microvascular cast as a three-dimensional tissue skeleton: visualization of rapid morphological changes in tissues of the rat uterus. *J Microsc* 1983 Aug;131 (Pt 2):241-7

ROGERS PA, MACPHERSON AM. In-vivo microscopy of the rat endometrial subepithelial capillary plexus during the oestrous cycle and after ovariectomy. *J Reprod Fertil* 1990 Sep;90(1):137-45

ROGERS PA, ABBERTON KM, SUSIL B. Endothelial cell migratory signal produced by human endometrium during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992 Sep;7(8):1061-6

SACCHI G, ALESSANDRINI C, GERLI R, PUCCI AM, IBBA L, FRUSCHELLI C. [Histochemical and ultrastructural studies of the innervation of the lymph-vessel and blood-vessel wall. II. Cholinergic innervation] *Boll Soc Ital Biol Sper* 1979 Nov 30;55(22):2288-94

SACCHI G, WEBER E, COMPARINI L. Histological framework of lymphatic vasa vasorum of major arteries: an experimental study. *Lymphology* 1990 Sep;23(3):135-9

SACKS GP, REDMAN CW, SARGENT IL. Monocytes are primed to produce the TH1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy : an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clinical and Experimental Immunology* 2003;131:490-497

SALAFIA CM, PIJNENBORG R. Disorders of the decidua and maternal vasculature in obstetric compromise including preeclampsia. *Early Path Medical Consultation Services* © 2000-2003 EarlyPath. <http://www.earlypath.com/html>.

SALAMONSEN LA. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in endocrinology. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:28-34

SALAMONSEN LA, MARSH MM, FINDLAY JK. Endometrial endothelin: regulator of uterine bleeding and endometrial repair. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999 Feb;26(2):154-7

SALES KJ, LIST T, BODDY SJ, WILLIAMS AR, ANDERSON RA, NAOR Z, JABBOUR HN. A novel angiogenic role for Prostaglandin F<sub>2α</sub>-FP receptor interaction in human endometrial carcinomas. *Cancer Res* 2005;7707-7716.

- SALHAB WA, SHAUL PW, COX BE, ROSENFELD CR Regulation of types I and III NOS in ovine uterine arteries by daily and acute estrogen exposure *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278: H2134-H2142
- SAMPSON JA. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1913;16:144. (citado por G FARRER-BROWN, 1970b)
- SCHLEGEL JU. Arteriovenous anastomoses in the endometrium in man. *Acta Anatomica* 1946;1:284 (citado por G FARRER-BROWN, 1970b e por GW BARTELMIZ, 1956)
- SHIFREN JL, TSENG JF, ZALOUDEK CJ, RYAN IP, MENG YG, FERRARA N, JAFFE RB, TAYLOR RN. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Aug;81(8):3112-8
- SHIKONE T, KOKAWA K, YAMOTO M, NAKANO R. Apoptosis of human ovary and uterine endometrium during the menstrual cycle. *Horm Res* 1997;48 Suppl 3:27-34
- SIDDIQI TA, KOENIG BB, CLARK KE. Pregnancy causes a decrease in the number and affinity of myometrial angiotensin II receptors. *Obstet Gynecol* 1986 Dec;68(6):820-4
- SHI Q, RAFII S, WU MH, WIJELATH ES, YU C, ISHIDA A, FUJITA Y, KOTHARI S, MOHLE R, SAUVAGE LR *et al.* Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998;92:362-367.
- SLAYDEN OD, BRENNER RM Flutamide counteracts the antiproliferative effects of antiprogestins in the primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:946-949
- SMITH K, LEJEUNE S, HARRIS AH, REES MC. Epidermal growth factor receptor in human uterine tissues. *Hum Reprod* 1991 May;6(5):619-22
- SMITH OPM, BATTERSBY S, SALES K, CRITCHLEY HOD, JABBOUR HN. Prostacyclin Receptor Up-regulates the Expression of Angiogenic Genes in Human Endometrium via Cross Talk with Epidermal Growth Factor Receptor and the Extracellular Signaling Receptor Kinase 1/2 Pathway. *Endocrinology* 2005;147(4):1697-1705
- SMITH SK. Angiogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15(3):221-7
- SMITH SK. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Hum Reprod Update* 1998 Sep-Oct;4(5):509-19
- SMITH SK. Regulation of angiogenesis in the endometrium. *Trends Endocrinol Metab* 2001 May-Jun;12(4):147-51
- SNIJERS MP, DE GOEIJ AF, KOUDSTAAL J, THUNNISSEN EB, DE HAAN J, BOSMAN FT Oestrogen and progesterone receptor immunocytochemistry in human hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Pathol* 1992;166:171-177
- SPYRIDOPOULOS I, SULLIVAN AB, KEARNEY M, ISNER JM, LOSORDO DW. Estrogen-Receptor-Mediated Inhibition of Human Endothelial Cell Apoptosis Estradiol as a Survival Factor *Circulation*. 1997;95:1505-1514
- ST-LOUIS J, PARE H, SICOTTE B, BROCHU M. Increased reactivity of rat uterine arcuate artery throughout gestation and postpartum. *Am J Physiol* 1997 Sep;273(3 Pt 2):H1148-53
- ST-LOUIS J; SICOTTE B; BEDARD S; BROCHU M Blockade of Angiotensin Receptor Subtypes in Arcuate Uterine Artery of Pregnant and Postpartum Rats *Hypertension*. 2001;38:1017
- STAPLES LD, HEAP RB, WOODING FBP, KING GJ Migration of leukocytes into the uterus after acute removal of ovarian progesterone during early pregnancy in the sheep. *Placenta* 1983;4:339-350
- STARZYK KA, PIJNENBORG R, SALAFIACM. Decidual and Vascular Pathophysiology in Pregnancy Compromise *Semin Reprod Med* 1999;17(1):63-72 <http://www.medscape.com/viewarticle/417896>
- STEIN Z. A woman's age, childbearing and child rearing. *Am J Epidemiol* 1985;121:327-342
- STEWART CJ, FARQUHARSON MA, FOULIS AK. The distribution and possible function of gamma interferon-immunoreactive cells in normal endometrium and myometrium. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;420(5):419-24
- STEWART EA, NOWAK RA Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Human Reproduction Update* 1996;2(4): 295-306

- STEWART JA, BULMER JN, MURDOCH AP Endometrial leucocytes: expression of steroid hormone receptors. *J Clin Pathol* 1998;51:121–126
- STJERNQUIST M, BODELSSON G, POULSEN H. Vasoactive peptides and uterine vessels. *Gynecol Endocrinol* 1995 Jun;9(2):165-76
- STONES RW, TURMAINE M, BEARD RW, BURNSTOCK G. The fine structure of the human ovarian vein. *J Anat* 1994 Oct;185 ( Pt 2):285-94
- STORMENT JM, MEYER M, OSOL G Estrogen augments the vasodilatory effects of vascular endothelial growth factor in the uterine circulation of the rat *American Journal of Obstetric & Gynecology* 2000, 183(2)
- SVANE D, SKAJAA K, ANDERSSON KE, FORMAN A. Vascular responses in term pregnant and non-pregnant human uterus. *Placenta* 1991 Jan-Feb;12(1):47-54
- TAGUCHI M, KUBOTA T, ASO T Immunohistochemical localization of tenascin and Ki-67 nuclear antigen in human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *J Med Dent Sci* 1999;46:7–12
- TESTUT, L Utérus. In Appareil Uro-génital. Anatomie Humaine, T.IV, 7<sup>a</sup>. Ed. s.d.
- THURSTON G. Role of Angiopoietins and Tie receptor tyrosine kinases in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Cell Tissue Res.* 2003 Oct;314(1):61-8
- TOHNO S, NAGANUMA T, ONGKANA N, MAHAKKANUKRAUH P, TOHNO Y, AZUMA C, MORIWAKE Y, MINAMI T, MARUYAMA H. Increases of calcium and phosphorus in the uterine arteries with aging. *Biol Trace Elem Res.* 2007 May;116(2):111-8
- TOHNO Y, TOHNO S, MAHAKKANUKRAUH P, VAIDHAYAKARN P, SOMSARP V, MINAMI T, MORIWAKE Y, AZUMA C. Simultaneous accumulation of magnesium with calcium and phosphorus in aorta and iliac arteries of Thai. *Biol Trace Elem Res.* 2001 Winter;84(1-3):19-35.
- TORRY DS, HOLT VJ, KEENAN JA, HARRIS G, CAUDLE MR, TORRY RJ. Vascular endothelial growth factor expression in cycling human endometrium. *Fertil Steril* 1996 Jul;66(1):72-80
- TORRY RJ, RONGISH BJ Angiogenesis in the uterus: a potential regulation and relation to tumor angiogenesis *Fertil Steril* 1981;36:433-435
- TORRY RJ, RONGISH BJ Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis. *Am J Reprod Immunol.* 1992 Apr-May;27(3-4):171-9
- VAILHÉ B, VITTET D, FEIGE JJ In vitro models of vasculogenesis and angiogenesis *Laboratory Investigation* 2001;81:439-452
- VALLADARES F, FRÍAS I, BÁEZ D, GARCÍA C, LÓPEZ FJ, FRASER JD, RODRÍGUEZ Y, REYES R, DÍAZ-FLORES L, BELLO AR. Characterization of estrogen receptors alpha and beta in uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril.* 2006 Dec;86(6):1736-43. Epub 2006 Sep 29.
- VASILENKO P, MEAD JP, WEIDMANN JE. Uterine growth-promoting effects of relaxin: a morphometric and histological analysis. *Biol Reprod* 1986 Nov;35(4): 987-95
- VERMA S, HIBY SE, LOKE YW, KING A Human decidual natural killer cells express the receptor for and respond to the cytokine interleukin 15. *Biol Reprod* 2000;62:959–968
- WEI LL, MINER R Evidence for the existence of a third progesterone receptor protein in human breast cancer cell line T47D. *Cancer Res* 1994;54:340–343
- WESTON G, ROGERS PAW Endometrial angiogenesis *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000 Dec;14(6):919-936 (doi:10.1053/beog.2000.0135)
- WELL D, YANG H, HOUSENI M, IRUVURI S, ALZEAIR S, SANSONI M, WINTERING N, ALAVI A, TORIGIAN DA. Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Semin Nucl Med.* 2007 May;37(3): 173-84.
- WINTHER H, AHMED A, DANTZER V Immunohistochemical Localization of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and its Two Specific Receptors, Flt-1 and KDR, in the Porcine Placenta and Non-pregnant Uterus. *Placenta* 1999 Jan;20(1):35-43 (doi:10.1053/plac.1998.0350)

WOLF JP, SINOSICH M, ANDERSON TL, ULMANN A, BAULIEU EE, HODGEN GD Progesterone antagonist (RU486) for cervical dilatation, labor induction, and delivery in monkeys: effectiveness in combination with oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:45-47

WOLFF K, NISELL H, MODIN A, LUNDBERG JM, LUNELL NO, LINDBLOM B. Contractile effects of endothelin 1 and endothelin 3 on myometrium and small intramyometrial arteries of pregnant women at term. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36(3): 166-71

WORTHINGTON-KIRSCH RL. Anatomy of the uterine artery. *Am J Roentgenology* 2000;174:258

YAMAKI K, SAGA T, DOI Y, AIDA K, YOSHIZUKA M. A statistical study of the branching of the human internal iliac artery. *Kurume Med J* 1998;45(4):333-40

YANG D, CLARK KE. Effect of endothelin-1 on the uterine vasculature of the pregnant and estrogen-treated nonpregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Dec;167(6):1642-50

YUE TL, WANG X, LOUDEN CS, GUPTA S, PILLARISETTI K, GU JL, HART TK, LYSKO PG, FEUERSTEIN GZ. 2-Methoxyestradiol, an Endogenous Estrogen Metabolite, Induces Apoptosis in Endothelial Cells and Inhibits Angiogenesis: Possible Role for Stress-Activated Protein Kinase Signaling Pathway and Fas Expression *Molecular Pharmacology* 1997;51:951-962

ZAIDI J, JURKOVIC D, CAMPBELL S, PITTROF R, MCGREGOR A, TAN SL. Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod* 1995 Jul;10(7):1642-6

ZAIDI J. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3(3):194-198

ZEZULA-SZPYRA A, GAWRONSKA B, SKIPOR J. Vasa vasorum of blood and lymph vessels in the broad ligament of the sheep uterus analyzed by scanning electron microscopy. *Rocz Akad Med Bialymst* 1997;42 Suppl 2:134-46

ZHU PD, GU Z. Observation of the activity of factor VIII in the endometrium of women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 1988 Apr;3(3):273-5

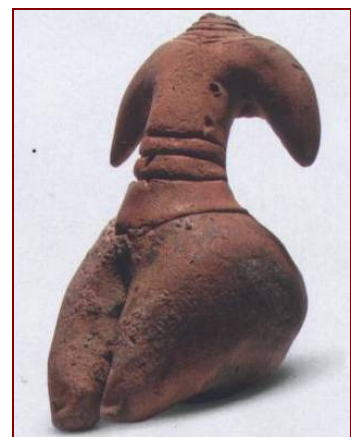


Venus de Willendorf, Áustria - paleolítico

### ***III. ESTUDO EXPERIMENTAL***



<b>1- Material e técnicas:</b> .....	pg. 177
1.1. Material de estudo.....	177
1.2. Técnicas de estudo.....	191
<b>2- Resultados</b> .....	pg. 197
2.1. Vascularização uterina do animal de experiência.....	197
2.1.1-Estratificação vascular .....	197
2.1.2- Estudo comparativo.....	205
2.3- Trabalho experimental.....	207
2.3.1- Estudo macroscópico.....	207
2.3.2- Estudo microscópico.....	213
2.3.3- Administração experimental de compostos hormonais.....	229
<b>3- Síntese e crítica dos resultados</b> .....	pg. 243
3.1. Materiais e métodos.....	243
3.2. Angio-arquitetura uterina.....	245
3.3. Estudo experimental.....	255
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	pg. 265



*Figura feminina núbia em terracota,  
cc.1700 a.C.  
Museu Núbio de Aswan, Egito*

### III. TRABALHO EXPERIMENTAL:

#### 1- MATERIAL E TÉCNICAS DE ESTUDO:

##### 1.1 – Escolha do animal de experiência:

Procurando um animal de experiência compatível para estudo comparativo e experimental, deparámo-nos algumas dificuldades, visto que todos os mamíferos (à excepção de alguns primatas) têm um útero bicórneo ou didélfico<sup>372</sup>, como este, de *Canis familiaris* (Fig.104), em que logo acima da região cervical se destacam dois longos prolongamentos, tubulares, os cornos uterinos, dirigidos ao ovário e prolongados pelas tubas uterinas (Falópio), finas, tortuosas e enroscadas na região do pólo inferior do ovário.



**Fig.104 - Útero de *Canis familiaris*, estudado pela técnica de injeção, dissecação e diafanização**

Estudámos, sucessivamente, por observação directa e/ou por revisão bibliográfica, o útero da maioria dos mamíferos (Fig.105), verificando a tendência *didélfica*, ao longo da escala animal, a qual, no caso humano (Fig.35), se verifica igualmente, se analisarmos a evolução embrionária do útero e dos órgãos germinativos em geral<sup>373</sup>.

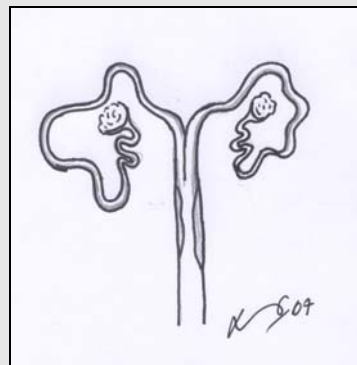
<sup>372</sup> Os autores anglo-saxónicos distinguem quatro formas básicas no útero dos mamíferos: O útero *bicórneo*, como o dos suínos; o útero *bipartido*, como o dos ruminantes; o útero *simplex*, como o dos humanos, de certos primatas e de equinos; e o útero *duplex*, como o dos roedores, ratos, coelhos e cobaias.

<sup>373</sup> De acordo com o desenvolvimento embrionário de duplicidade dos canais de Müller, cuja fusão se produz em dois tempos, com início na região média dos canais, L. DUBREUIL-CHAMBARDEL (1925) classificou em quatro grupos as malformações anatómicas por duplicidade uterina e vaginal:

- Grupo I: vagina dupla e dois úteros independentes (por encostamento, sem fusão dos canais), podendo originar úteros *didelfos* (totalmente separados); úteros *bicórneos* (acolados na região cervical e separados nas regiões superiores); ou úteros *bipartidos* (apenas acolados, em toda a extensão);
- Grupo II: vagina simples e úteros divididos (úteros *duplos*, *bífidos*, *arqueados* ou *cordiformes*);
- Grupo III: vagina dupla e útero único, sempre com duplicidade do hímen;
- Grupo IV (o mais frequente): divisão da vagina e do colo do útero, permanecendo único o corpo uterino.



1.



2.

**Fig.105- Estudo comparativo entre o útero humano e o dos outros mamíferos:**

1. Esquema da morfologia do útero humano;
2. Esquema da morfologia geral dos órgãos genitais dos mamíferos (adaptado de Oklahoma State University College of Veterinary Medicine, 2000 <http://handlin.cvm.okstate.edu/histology/fr/HiFRp13.htm>)

Paralelamente ao ciclo menstrual humano, a maioria das fêmeas dos outros mamíferos apresenta **ciclo éstrico**<sup>374</sup> correspondente às modificações fisiológicas cíclicas induzidas pelas hormonas sexuais, reguladas pela libertação hipotalâmica de gonadotrofinas. Enquanto a maioria das espécies difere relativamente à regulação temporal dos ciclos, a principal diferença entre o ciclo menstrual humano e o ciclo éstrico da maioria dos mamíferos reside no período de actividade sexual, uma vez que a maioria das fêmeas de mamíferos são em geral, sexualmente activas apenas nas fases de estrus do seu ciclo. Se a concepção não ocorrer, a maioria das fêmeas reabsorve o endométrio, enquanto que as mulheres o desperdiçam, por menstruação.

Descrevem-se quatro fases no ciclo éstrico:

× Na fase de Proestrus, inicia-se a proliferação e crescimento de um ou vários folículos ováricos. Consoante as espécies, esta fase pode durar entre um dia ou três semanas. Sob influência dos estrogénios, prolifera a camada funcional do endométrio. Nalgumas das espécies, ocorrem secreções vaginais sanguinolentas, não havendo ainda receptividade sexual.

× No Estrus, sob regulação de hormonas gonadotróficas, os folículos ováricos atingem maior grau de maturação, e as secreções estrogénicas

<sup>374</sup> Termo etimologicamente derivado da palavra latina æstrus, significando «frenesi», derivada do termo grego «οἰστρος» em referência específica à inquietação de Hera, chamada por Zeus a atormentar Io.

exercem a sua maior influência. Os animais exibem sinais de receptividade sexual.

× Na fase de Metestrus, subsistem sinais de estimulação estrogénica, iniciando-se a formação do corpo lúteo. A camada funcional do endométrio entra em fase secretora, sob influência da progesterona. Esta fase, caracteristicamente breve, dura apenas um a cinco dias.

× O Diestrus é uma fase caracterizada pela actividade do corpo lúteo, com produção de progesterona. A camada funcional do endométrio reorganiza-se até ao próximo ciclo. Na ausência de gravidez, esta fase, também denominada de pseudo-gravidez, termina com a regressão do corpo lúteo.

× A fase de quiescência sexual, denominada de Anestrus é um fenómeno sazonal típico, controlado pela exposição à luz, sob influência da libertação de Melatonina pela glândula pineal. É induzida pela época do ano, pela gravidez, lactação, doença significativa e, possivelmente também, pela idade.

Verifica-se grande variabilidade cíclica, consoante as espécies, tendo, caracteristicamente, os animais de menor porte, ciclos mais frequentes<sup>375</sup>. Mesmo na mesma espécie, verifica-se grande variabilidade. O cativeiro pode afectar o ciclo éstrico, pelas alterações do meio ambiente.

Verifica-se igualmente variabilidade da duração média de gestação, consoante as espécies estudadas, desde o elefante africano, com gestação de 22 meses, aos cricetos (*hamsters*), com período de gestação de 15 dias a um mês.

Por revisão bibliográfica, verifica-se estar já descrita a anatomia, e publicados trabalhos científicos sobre a fisiologia uterina de um grande número de mamíferos:

---

<sup>375</sup> As fêmeas de algumas espécies, tais como ratos, gatos, bovinos e suínos, são poliétricas, podendo entrar em fase de *estrus* diversas vezes por ano. Sendo geralmente divididas em dois grupos: os de procriação rápida, tais como os ovinos, caprinos, raposas e veados, sexualmente activos durante o Inverno; e os de procriação lenta, tais como cricetos (*hamsters*) ou éguas, sexualmente activos na Primavera e Verão. As fêmeas de outras espécies, tais como os ursos ou os lobos são mono-étricas, apresentando apenas uma fase éstrica anual, geralmente na Primavera (outros, como o cão, são diétricos).

### **a- Marsupiais:**

LINTERN-MOORE *et al* (1976) estudaram as diversas fases do desenvolvimento do aparelho genital feminino, comparando marsupiais e euterianos, e verificando um padrão de desenvolvimento bifásico em marsupiais e euterianos, que não se verifica nos monotremas. MAITLAND *et al* (1993) efectuaram em 273 marsupiais do género *Sarigueia* (*Monodelphis domestica*) um estudo comparativo entre a *rete ovarii* e a *rete testis*, demonstrando que, nestes animais, o mesonefro não contribui para o desenvolvimento da *rete ovarii*.

### **b- Morcegos:**

BUCHANAN (1987) investigou a relação entre a histologia das tubas uterinas e a ovulação; CRICHTON (1987) estudou o ciclo hormonal uterino; HOFFMAN (1987) estudou o fenómeno da gravidez; KARIM (1987) investigou o desenvolvimento embrionário do útero de morcegos da espécie *Rhinopomatidae*.

### **c- Roedores:**

R.HAVENAAR *et al* (2006)<sup>376</sup> referem os roedores em geral, como o animal de laboratório mais utilizado, constituindo cerca de 70-85% de todos os vertebrados utilizados em experiências laboratoriais. Propõem a seguinte tabela classificativa das principais sub-ordens de roedores utilizadas em experimentação biomédica<sup>377</sup>:

Ordem	Sub-ordem	Família	Género	Espécie
<u>Rodentia</u>	Myomorpha	Muridae	<i>Mus</i>	<i>M.Mulscus</i> (rato doméstico)
			<i>Rattus</i>	<i>R.Norvegicus</i> (rato europeu)
		Cricetidae	<i>Mesocricetus</i>	<i>M.Auratus</i> (Hamster dourado)
			<i>Meriones</i>	<i>M.Unguiculatus</i> (gerbo)
	Histricomorpha	Caviidae	<i>Cavia</i>	<i>C.Porcellus</i> (cobaio)

<sup>376</sup> R. HAVENAAR *et al* 2006.

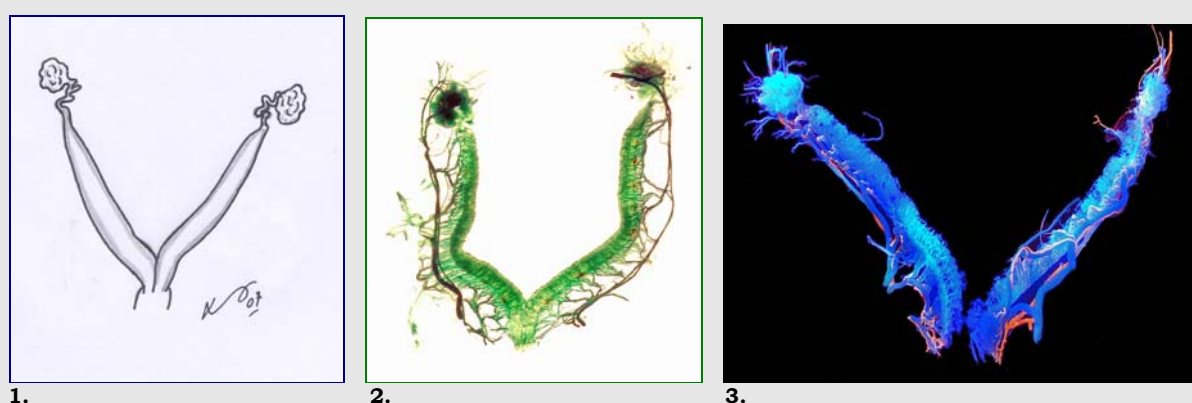
<sup>377</sup> Segundo os mesmos autores, outros mamíferos, como primatas não-humanos, cães, gatos, suínos, caprinos ou ovinos, representam cerca de 3% dos vertebrados usados em experimentação animal.

### c1) ratos:

Nestes animais (Fig.106), a maturidade sexual ocorre muito precocemente. As fêmeas são poliétricas: quando mantidas em grupo, longe de machos, têm tendência a tornar-se anétricas e a introdução de um macho na colônia de fêmeas leva à sincronização dos seus ciclos éstricos (efeito de WHITTEN)<sup>378</sup>.

Tem também sido reconhecido o facto de que a introdução de um segundo macho na proximidade da fêmea no espaço de 24 horas após a concepção, levará à interrupção da gravidez (efeito de BRUCE)<sup>379</sup>.

Estes efeitos parecem ser induzidos, no seu conjunto, pelas feromonas sexuais, factores presentes na urina dos machos<sup>380</sup>. (efeito de VANDENBERG)<sup>381</sup>



**Fig.106 - Morfologia do útero de rato Wistar:**

1. Esquema da morfologia dos órgãos genitais femininos do rato;
2. Molde vascular diafanizado, obtido por imersão em soluto de Spalteholtz modificado, após injeção vascular de *Micropaque*®, com adição de corante verde, por via arterial e vermelho, por via venosa.
3. Molde vascular obtido pela técnica de injeção-corrosão-fluorescência, após injeção de *Perspex Tensol*® com adição de pigmento vermelho, por via arterial e de pigmento azul, por via venosa.

SCHRODER (1978) investigou em ratos albinos a morfologia e a angioarquitettura utero-ovárica e a regulação fisiológica da função vascular; HOLDEGGER (1986) estudou a ontogenia dos receptores estrogénicos; BRODY (1989) estudou o desenvolvimento embrionário do miométrio; KEYS (1990) analisou a relação neuro-endócrina e os efeitos das

<sup>378</sup> WHITTEN WK. J. 1956

<sup>379</sup> BRUCE HM. 1959

<sup>380</sup> WHITTEN MK 1957

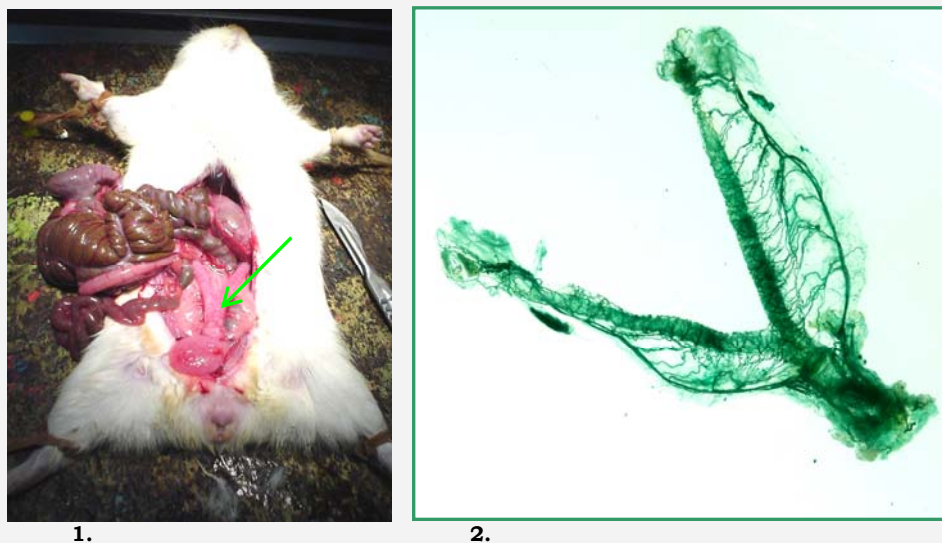
<sup>381</sup> VANDENBERGH JG. 1969

prostaglandinas sobre o endométrio; LI (1995) investigou por autoradiografia e microscopia electrónica, a síntese de ácidos nucleicos nos ovários, útero e tubas uterinas, ao longo do desenvolvimento embrionário e pós-natal de ratos de laboratório; LIPSCHUTZ (1999) avaliou em ratos transgênicos, a monoclonalidade morfogénica do aparelho genital feminino.

### **c2) cobaios (*Cavea porcellus*):**

Investigámos ainda a morfologia e distribuição vascular do útero de cobaios, correntemente mantidos no nosso laboratório.

Como se pode verificar, por laparotomia e dissecação (Fig.107), o útero apresenta uma localização e relações comparáveis com as do útero humano, na escavação pélvica, para trás da bexiga e para diante do recto, prolongando-se pelos dois longos cornos uterinos, que terminam aprofundados na região lombar, em relação com o pólo inferior dos rins.



**Fig.107 – Anatomia dos órgãos genitais femininos de *Cavea porcellus*:**

1. Útero de cobaia observado *in situ*, por laparotomia;
2. Vascularização dos órgãos genitais da cobaia, observados sob transiluminação, após injeção arterial de *Micropaque*® com adição de corante verde; dissecação e diafanização.

HOSSAIN (1983) avaliou o contributo do arco arterial infra-ovário para a vascularização do ovário e do útero de fêmeas de cobaio.

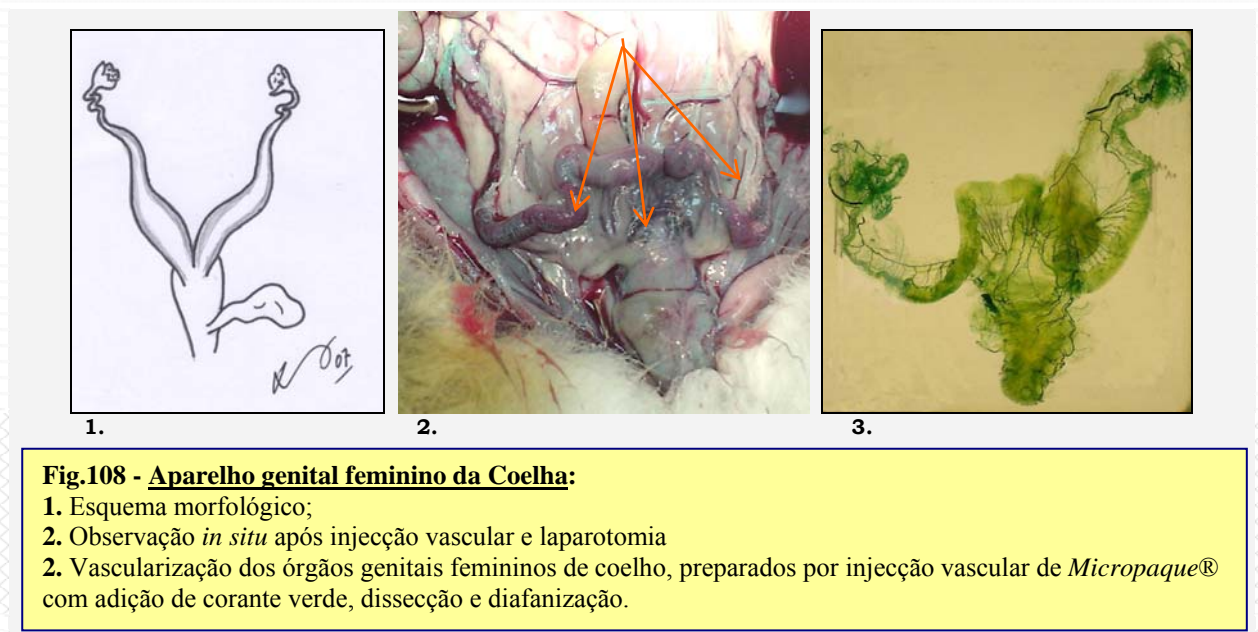


### **c3) cricetos (*Hamsters*) (*Mesocricetus auratus*):**

GILLOTEAUX (1986) verificou histologicamente e por microscopia electrónica de varrimento, as alterações do miométrio perante exposição hormonal. Refere o hamster como modelo animal de escolha para estudos do carcinoma endometrial; McKAY *et al* (1989) estudaram o desenvolvimento embrionário do aparelho genital de *hamsters*.

### **d) Coelhos (*Cryptolagus cuniculus*):**

Tal como algumas outras espécies de mamíferos, as fêmeas de coelho (Fig.108) não seguem ciclos éstricos, sendo capazes de conceber a qualquer momento. O período de gestação tem duração média de 30 dias.



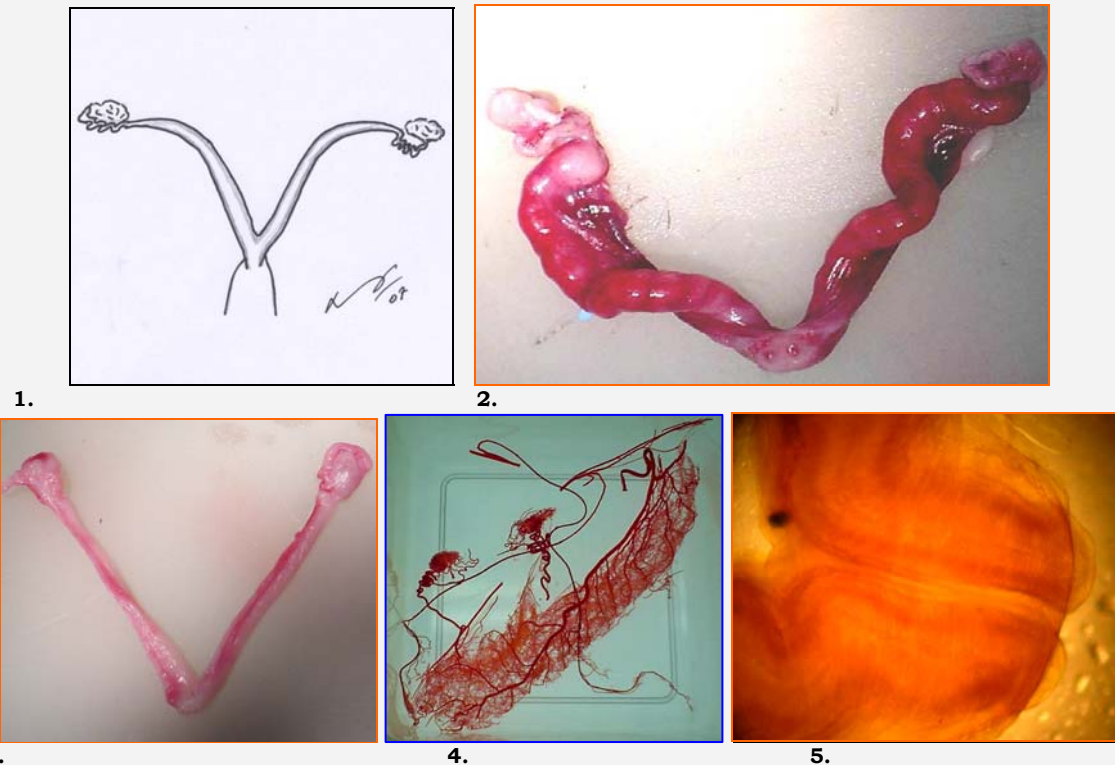
LIEBHART *et al* (1975) estudaram a ultraestrutura dos capilares dos órgãos genitais de coelhos, após indução experimental de diabetes; LESCOAT (1983) avaliou a influência da ovariectomia sobre a implantação blastocítica nos cornos uterinos de coelhas; ODOR (1988) verificou as variações microscópicas do epitélio cervical consoante as variações hormonais cíclicas das coelhas;

BINKERT (2002) refere a falta de adaptabilidade do coelho como modelo experimental da embolização arterial uterina.

**e) Gato (*Felis catus*):**

A fêmea de *Felis catus* (Fig.109) é poliéstrica. A fase de *estrus* tem duração de 14 a 21 dias, verificando-se uma fase anéstrica sazonal, no Outono e início do Inverno.

A duração média da gestação é de 2 meses.



**Fig.109 – Morfologia dos órgãos genitais femininos de *Felis catus*:**

**1. Esquema morfológico;**

**2.e 3. Espécimes de histerectomia total de *Felis catus* (gentilmente cedidas para estudo pela veterinária Elga Pereira, nossa aluna em 2007)**

**4. Molde vascular de corno uterino de *Felis catus*, estudada pela técnica de injeção-corrosão após injeção de Perspex-Tensol® com adição de pigmento vermelho;**

**5. Observação do colo uterino do espécime nº2, em lupa estereoscópica, após diafanização.**

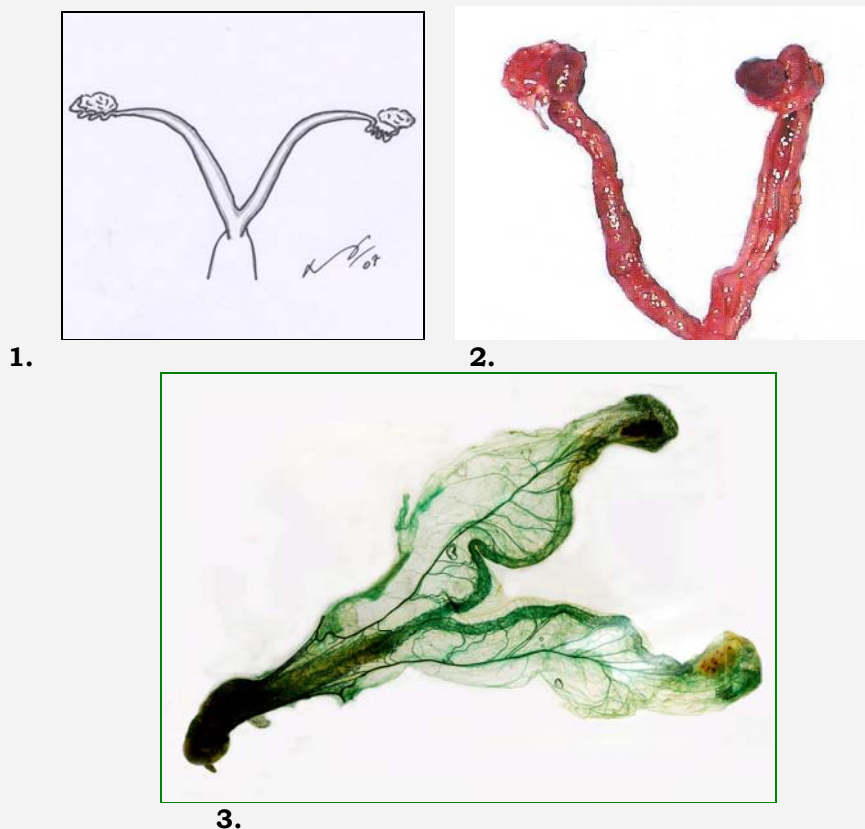
VERHAGE *et al* (1988) quantificaram no miométrio de fêmeas de *Felis catus* a presença da proteína *CUPED*, estrogénio-dependente, consoante as fases do ciclo hormonal e durante a gravidez<sup>382</sup>.

<sup>382</sup> Trabalhos anteriores do mesmo autor (H.G.VERHAGE, 1984) indicam ainda que o aumento de ligação nuclear à progesterona se correlaciona com a síntese de glicogénio e sua deposição no epitélio glandular.

Outros trabalhos, como os de C.M. SZEGO e S. ROBERTS (1953), demonstraram que a injeção de estrogénios em ratos estimula o aumento dos níveis de transporte de glicídios para as células epiteliais uterinas, sendo os níveis desses depósitos mantidos pela secreção de progesterona.

**f) Cão (*Canis familiaris*):**

As fêmeas de *Canis familiaris* (cão doméstico) (Fig.110) são diéstricas, entrando em fase de cio duas vezes por ano. A fase de *estrus* dura entre 4 a 13 dias, sendo a duração do ciclo de 3 semanas, seguido por uma fase de *anestrus* de cerca de 150 dias.



**Fig.110 - Morfologia dos órgãos genitais femininos de *Canis familiaris*:**

**1. Representação esquemática;**

**2. Órgãos genitais femininos caninos in <http://animalsciences.missouri.edu/prodAnatomyFemaleBITCHREPSld006.htm>**

**3. Vascularização dos órgãos genitais de cadela, observados por diafanização após injeção arterial de *Micropaque*® com adição de corante verde e dissecação.**

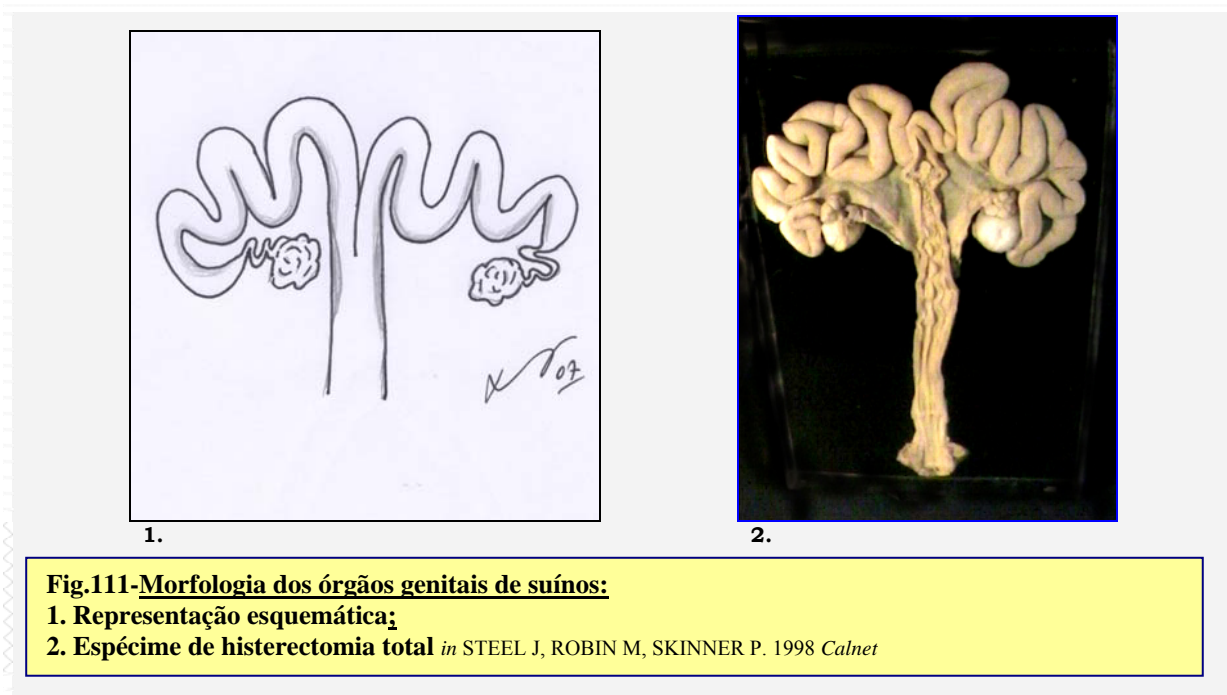
BARRAU (1975) investigou em cães as variações endometriais, consoante as fases de variação hormonal cíclica feminina;

Na sequência de diversos trabalhos sobre a vascularização de órgãos genitais femininos humanos, J.A. ESPERANÇA PINA (1984) publicou o resultado de observações da angioarquitettura da artéria ovárica de *Canis familiaris*<sup>383</sup>.

<sup>383</sup> BERNARDO MO *et al* (1973); SANTOS FERREIRA *et al* (1974); ESPERANÇA PINA (1981); ESPERANÇA PINA (1984)

### **g) Suínos (*Sus*):**

As fêmeas de suínos (Fig.111) sofrem ciclos éstricos com duração média de 21 dias, sendo a duração média da gestação de 9,5 meses.

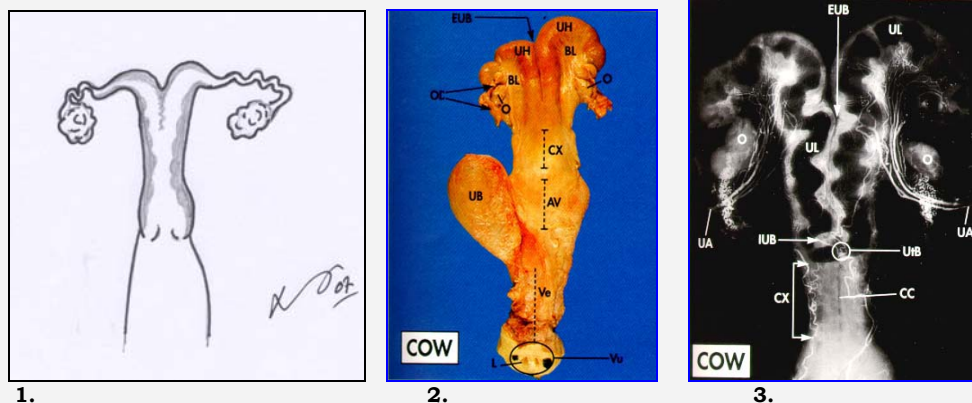


McDONALD (1978) estudou, por microscopia electrónica de varrimento de moldes de injeção vascular com polimetacrilatos, a morfometria arterial e venosa do útero de 16 fêmeas grávidas de suínos; MOLINA *et al* (1985) avaliou experimentalmente em suínos os efeitos da oclusão arterial uterina sobre o desenvolvimento de conceitos; KEYS (1989) observou em suínos a relação das variações da histologia endometrial consoante as fases do ciclo<sup>384</sup>; DOBOSZYNKA (1999) descreveu a morfologia da rede linfática e das comunicações mesoteliais nos ligamentos largos de suínos em diversas fases do ciclo.

<sup>384</sup> Os estudos efectuados por J.L.KEYS e G.J. KING (1989) demonstram, por microscopia óptica e microscopia electrónica de transmissão do endométrio de suínos domésticos, que a actividade metabólica e a acumulação de glicogénio pelo epitélio luminal uterino se encontram aumentadas entre o 10º e 16º dias do ciclo éstrico, terminando a fase de grande actividade sintética por volta do 19º dia, em que se verifica redução ou mesmo ausência de depósitos de glicogénio, e diminuição da densidade dos organelos associados a actividade sintética. Verificaram que a degeneração difusa das células epiteliais ocorre com máxima intensidade entre o 16º e 19º dias do ciclo, indicando os sinais de actividade mitótica, que a substituição celular se verifica igualmente nessa período.

#### h) Bovinos:

As fêmeas de bovinos (Fig.112) sofrem ciclos éstricos com duração média de 21 dias, sendo a duração média da fase de *proestrus* de 3 dias, de *estrus* de um dia, de *metestrus* de 2 dias, de *diestrus* de 15 dias, e da *gestação* de 9,5 meses.



**Fig.112 - Morfologia dos órgãos genitais dos bovinos:**

**1. Representação esquemática;**

**2. Órgãos genitais femininos bovinos** in Senger PL. *Pathways to Pregnancy and Parturition* 1997 Fig. 2-2; P.11

**3. Radiograma contrastado dos órgãos genitais de bovino.** in Senger PL. *Pathways to Pregnancy and Parturition*. 1997. Fig. 2-4; P.13 Current Conceptions Inc. ISBN 0-9657648-0-X AUBURN UNIVERSITY *Animal & Dairy Sciences Bovine Reproductive Tract Anatomy* ANSC 362 <http://www.sciencedirect.ag.auburn.edu/~fbartol/anatbov3.html>

#### i) Ovinos e caprinos:

O endométrio dos ovinos (Fig.113), tal como o dos bovinos, apresenta carúnculas, contrariamente ao dos suínos que apresenta pregas longitudinais. As fêmeas de ovinos e de caprinos sofrem ciclos éstricos de 21 dias, em média, tendo a fase de *estrus* duração de cerca de 30 horas e a *gestação*, duração média de 144-155 dias.



**Fig.113 - Morfologia dos órgãos genitais femininos de ovinos e de caprinos:**

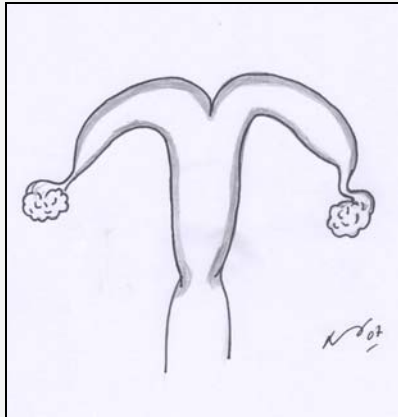
**1. Representação esquemática dos órgãos genitais da ovelha;**

**2. Molde vascular uterino de cabra, preparado por diafanização** in CACETI T. Lab.28. Female Reproductive System. Mammals. <http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab28/IMAGES/CLEARED%20UTERINE%20ARTERIES%20LOW.JPG>



**j) Equinos:**

A fase éstrica das éguas (Fig.114) pode durar de 4 a 10 dias. A fase de *diestrus* dura 14 dias, e o ciclo éstrico, cerca de três semanas. A época de acasalamento ocorre na Primavera, Verão e Outono, seguindo-se a fase anéstrica sazonal do Inverno.



1.



2.

**Fig.114 - Morfologia dos órgãos genitais femininos de equinos**

**1. Representação esquemática;**

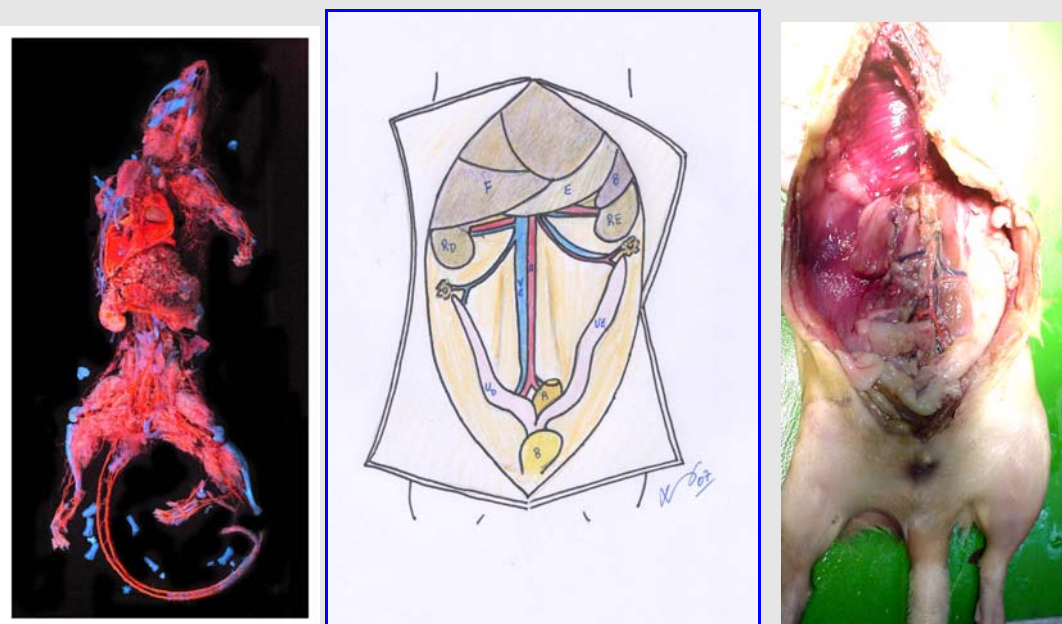
**2. Aparelho genital feminino equino** <http://www.uoguelph.ca/~rfoster/repropath/flaspics.htm>

### k)- Animal de escolha para o trabalho experimental:

A fêmea de **RATO WISTAR** (*Rattus norvegicus*, variante *Albinus*, da estirpe *Wistar*) (Figs.115-116) foi o animal escolhido para o presente trabalhos de investigação sobre a adaptação angiormfológica uterina às diversas fases fisiológicas do ciclo hormonal feminino.

O rato doméstico é o animal de laboratório mais frequentemente utilizado, contando mais de 400 estirpes. O seu comportamento encontra-se parcialmente adaptado à vida em cativeiro, remanescendo algumas semelhanças comportamentais com os congêneres selvagens.

Verifica-se similitude relativamente aos padrões de distribuição vascular do rato e do humano (Fig.115).



**Fig.115 - Angiormfologia abdominal da fêmea de *Rattus*:**

Elaborámos moldes de corrosão-fluorescência após injeccção arterial de *Perspex Tensol*® com adição de corante vermelho, e injeccção venosa de *Perspex Tensol*® com adição de pigmento azul. **F** – Fígado; **E** – Estômago; **B** - Baço; **RE** – Rim Esquerdo; **RD** – Rim direito; **VC** – Veia cava inferior; **A** – Aorta abdominal; **UD** – Corno uterino direito; **UE** – Corno uterino esquerdo

Trata-se de um animal de fácil obtenção, com um ciclo de vida curto e mensurável. As fêmeas são *poliétricas*, modificando as fases do ciclo hormonal consoante a proximidade ou afastamento entre fêmeas e machos.

A gravidez tem duração previsível de 21 dias, sendo cada ninhada composta por 5 a10 crias, em média.



A esperança de vida não ultrapassa em geral, os 36 meses, tornando possível o estudo sequencial, em tempo útil, das diversas fases de maturação sexual, desde a infância até ao envelhecimento.



**Fig.116.1** – Útero de rato *Wistar* observado após injeção arterial de *Mercor*® e dissecação.



**Fig.116.2**– Útero de rato *Wistar* observado após injeção vascular de *Perplex*® com adição de pigmento vermelho nela via arterial e de azul para a via venosa: corrosão e observação sob luz de Wood.



**Fig.116.3** – Útero de rato *Wistar* observado após injeção arterial de *Micropaque*® com adição de corante verde, dissecação, diafanização e observação sob transiluminação.

## **1.2 – Técnicas de estudo:**

Efectuámos discretas adaptações das diversas técnicas de estudo correntemente utilizadas no Laboratório de Anatomia Experimental da Faculdade Ciências Médicas, seleccionando para estudo da angiormorfologia do útero de Rato *Wistar*, as mesmas técnicas anteriormente utilizadas para estudo da angiormorfologia do útero humano:

### **➤ 1.2.1- Técnica de dissecação e injeção vascular:**

Por injeção vascular de substâncias coradas e dissecação, observámos o útero de diversos animais domésticos, como o cão, o gato, o coelho, o cobaio ou o rato, o que nos facultou a escolha do animal de experiência a utilizar nos presentes trabalhos.

Um dos parâmetros que mais pesou na selecção do animal para estudo experimental foi seguramente o do rigoroso cumprimento da respectiva legislação em vigor, tanto em Portugal<sup>385</sup>, como na Europa<sup>386</sup>.

A possibilidade de relaxamento muscular e anestesia de todos os animais com o preparado comercial *RONPUM®* (*Xilazina* + *Ketamine*) facultou maior facilidade de injeção vascular dos úteros de animais de experiência, comparativamente com os úteros humanos, uma vez que os procedimentos de cateterização e injeção vascular puderam ser efectuados *in vivo*, facilitando assim a melhor impregnação dos leitos vasculares.

Pela pequena dimensão corporal e diminuto diâmetro vascular, experimentámos, com bons resultados, a cateterização do ventrículo esquerdo, para injeção arterial e/ou a cateterização do átrio direito para injeção venosa. Para injeção de toda a rede arterial dos animais, verificámos ser genericamente suficiente a dose de 10 cc/100mg de peso corporal com total impregnação das redes vasculares incluindo os capilares.

---

<sup>385</sup> DL129/92, de 6 de Julho; DL N° 197/96, de 16 de Outubro; Portaria N° 1005/92, de 23 de Outubro; Portaria N° 1131/97, de 7 de Novembro; Portaria N° 466/95, de 17 de Maio.

<sup>386</sup> Directiva 86/609/CEE, de 24 de Novembro de 1986, alterada por 32003L0065 adjunção do artigo 24BI por adjunção do artigo 24TR a partir de 16/09/2003.

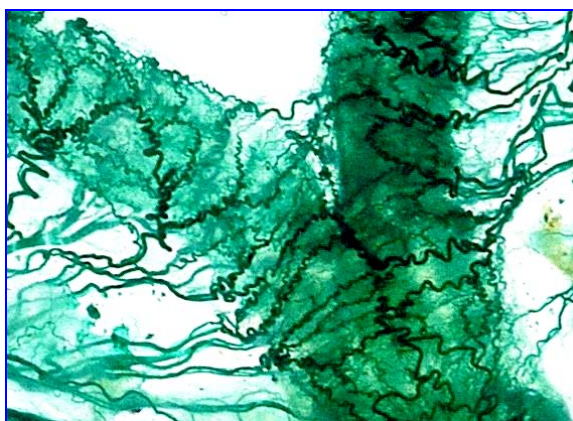
Em todos os casos, foi efectuada injeccção de *Heparina* (0,1cc/100mg de peso corporal), previamente à injeccção vascular dos metacrilatos<sup>387</sup>, no sentido de reduzir a formação de coágulos sanguíneos e melhorar a repleção capilar com os produtos injectados.

No caso da injeccção arterial de *Mercox*®, foi ainda utilizada com sucesso, a injeccção de *gluteraldeído* (1cc/100mg de peso corporal) para fixação dos tecidos, no momento da morte, assim reduzindo a incidência de artefactos inerentes ao processo de catalisação dos metacrilatos, após injeccção vascular.

### ➤ 1.2.2- Diafanização:

A técnica de injeccção vascular de *Micropaque*® com adição de corantes diferentes e diafanização, tal como descrita para aplicação ao estudo da vascularização de úteros humanos foi facilmente adaptável ao caso particular do útero de rato *Wistar*, sendo em geral os órgãos estudados na sua integridade, após disseccção, por observação em lupa estereoscópica, sem recurso a secção do órgão.

**Fig.117 – Útero de roedor** observado em lupa estereoscópica após injeccção arterial de *Micropaque*® com adição de corante verde; diafanização e transiluminação (10x)



Estudámos, sucessivamente, por esta técnica, a rede vascular uterina de diversos animais domésticos, como:

- Cães domésticos (*Canis familiaris*) (2 espécimes);
- Gatos domésticos (*Felis catus*) (2 espécimes);
- Cobaías (*Cavea porcellus*) (2 espécimes) (Fig.117);
- Coelho (*Cryptolagus cuniculus*) (3 espécimes);
- Ratos (*Rattus norvegicus* da estirpe *Wistar*) (41 espécimes) (v. Quadro III);

<sup>387</sup> Polimetilmetacrilatos, comercialmente conhecidos como *Perspex Tensol*®, utilizado na técnica de injeccção-corrosão-fluorescência, ou ainda como *Mercox*® para uso em microscopia electrónica.

No caso particular do rato *Wistar* que seleccionámos para trabalho experimental, foram experimentadas diversas abordagens para estudo da rede vascular uterina por injeção vascular de *Micropaque*® com adição de corantes:

- Injeção arterial do útero de lactentes (4 espécimes);
- Injeção arterial do útero de nulíparas adolescentes (12 espécimes);
- Injeção venosa do útero de nulíparas adolescentes (6 espécimes);
- Injeção arterial do útero de nulíparas após administração de estradiol (6 espécimes);
- Injeção arterial do útero de nulíparas primigestas (4 espécimes);
- Injeção arterial e venosa do útero de nulíparas adolescentes por cateterização selectiva e adição de corantes diferentes por cada um dos pedículos vasculares (9 espécimes);

### ➤ 1.2.3- Técnicas de injeção/corrosão:

#### 1.2.3.1- Injeção-corrosão-fluorescência:

Por reconversão das fontes de iluminação da sala de observação e fotografia, para obtenção de *luz de Wood*, tal como idealizada por J.A. Esperança Pina<sup>388</sup>, analisámos a disposição macroscópica dos principais pedículos vasculares, por 27 observações em lupa estereoscópica:

- por injeção arterial do útero de *Felis catus* (1 espécime);
- por injeção arterial do útero de *Canis familiaris* (1 espécime);
- por injeção arterial do útero de *Rattus Wistar* nulíparas adolescentes: (6 espécimes);
- por injeção venosa do útero de *Rattus Wistar* nulíparas adolescentes (6 espécimes);
- por injeção arterial e venosa do útero de *Rattus Wistar* nulíparas com cateterização selectiva e adição de pigmentos diferentes por cada um dos pedículos vasculares (6 espécimes);
- por injeção arterial do corpo inteiro de *Rattus Wistar* nulíparas adolescentes (2 espécimes);
- por injeção venosa do corpo inteiro de *Rattus Wistar* nulíparas adolescentes (2 espécimes);
- por injeção arterial e venosa do corpo inteiro de *Rattus Wistar* nulíparas adolescentes (3 espécimes);

---

<sup>388</sup> Por iluminação dos espécimes em estudo com três lâmpadas de luz Ultravioleta em ambiente de escuridão total.

### 1.2.3.2- Estudo da micro-angio-arquitectura:

A técnica de injeção vascular com *Mercox*®, corrosão em hidróxido de potássio (Fig.118) e metalização<sup>389</sup> dos moldes para observação em microscopia electrónica de varrimento<sup>390</sup>, permitiu-nos estabelecer os padrões genéricos da microvascularização uterina, em diversos animais e no rato *Wistar* em particular, facultando o estudo comparativo da estratificação vascular uterina do rato *Wistar* e do humano.

**Fig.118-** Molde vascular de útero de rato *Wistar*, obtido após injeção arterial de *Mercox*® e corrosão com hidróxido de potássio, para observação em microscopia electrónica de varrimento



Segundo protocolo experimental previamente definido, a injeção intra-arterial de *Mercox*® permitiu a análise das variações fisiológicas do padrão da angiomorfologia uterina ao longo da vida e consoante as variações cíclicas hormonais verificadas em idade fértil. Observámos, sucessivamente, por esta técnica, o comportamento das redes vasculares uterinas de 77 animais de experiência, nomeadamente em 51 *Rattus Wistar*:

- por injeção arterial do útero de lactentes (12 espécimes);
- por injeção arterial do útero de nulíparas adolescentes (12 espécimes);
- por injeção arterial do útero de nulíparas em fase éstrica (6 espécimes);
- por injeção arterial do útero de nulíparas primigestas (9 espécimes);
- por injeção arterial do útero de múltiparas idosas (12 espécimes);

Completámos essas observações pela aplicação de novo procedimento experimental, em outros 25 *Rattus Wistar* analisando pela mesma técnica em as variações microscópicas da rede vascular uterina perante preparados farmacológicos correntemente utilizados em Ginecologia:

- por injeção arterial do útero de nulíparas adolescentes, após administração de *estradiol* (6 espécimes);
- por injeção arterial do útero de nulíparas adolescentes, após administração de *contraceptivos* (13 espécimes);
- por injeção arterial do útero de nulíparas adolescentes, após administração de *progesterona* (6 espécimes).

<sup>389</sup> por metalizador *POLARON SC502*

<sup>390</sup> Microscópio *JEOL JMS-5410*

Resumimos na seguinte tabela (*Quadro III*) a distribuição de úteros de animais utilizados no presente trabalho de estudo angiormorfológico, consoante as diversas experiências e técnicas utilizadas<sup>391</sup>:

<u>Animal</u>	<u>Código</u>	<u>N.º.ºrdem</u>	<u>Técnica</u>	<u>TOTAL:</u>
<i>Canis familiaris</i>	D.Can		<i>Micropaque®</i>	2
<i>Cobaia</i>	D.Cob		<i>Micropaque®</i>	2
<i>Coelho</i>	D.Cun		<i>Micropaque®</i>	3
<i>Félix catus</i>	D.Fel		<i>Micropaque®</i>	2
Wistar « 30 d.	DI	DI1 a DI4	<i>Micropaque®</i>	4
Wistar nulípara	DV	DV1 a DV12	<i>Micropaque®</i>	12
Wistar nulípara	DED	DED7-DED12	estradiol / <i>Micropaque®</i>	6
Wistar primigesta	DG7d	1 a 2	<i>Micropaque®</i>	2
Wistar primigesta	DG8d	1 a 2	<i>Micropaque®</i>	2
Wistar nulípara	DS	DS1 a DS8	segmentos / <i>Micropaque®</i>	9
Wistar nulípara	DVA		<i>Micropaque®</i>	6
<u>Injeção-Diafanização</u>				<u>50</u>
<i>Félix catus</i>	CG		<i>Perspex Tensol®</i>	1
Cão	CC	1	<i>Mercor®</i>	1
Wistar nulípara	CWA	Animal inteiro	Artérias/ <i>Perspex Tensol®</i>	2
Wistar nulípara	CWV	Animal inteiro	Veias/ <i>Perspex Tensol®</i>	2
Wistar nulípara	CWAV	Animal inteiro	Artérias+Veias/ <i>Perspex Tensol®</i>	3
Wistar nulípara	CF	CF1-CF7 (art.)	<i>Perspex Tensol®</i>	6
Wistar nulípara	CF	CF6 (veias)	<i>Perspex Tensol®</i>	6
Wistar nulípara	CFS	CFS1 a CFS5	segmentos / <i>Perspex Tensol®</i>	6
<u>Inj-corrosão-fluorescência</u>				<u>27</u>
Cão	<i>Canis</i>	1	<i>Mercor®</i>	1
Wistar « 30 d.	I	I1 a I12	<i>Mercor®</i>	12
Wistar nulípara	V	V1 a V12	<i>Mercor®</i>	12
Wistar nulípara	C	C1 a C6	<i>Mercor®</i>	6
Wistar nulípara	E	E1 a E6	estradiol / <i>Mercor®</i>	6
Wistar nulípara	EP	EP1 a EP12	<i>Minulet®/Mercor®</i>	13
Wistar nulípara	P	P1 a P7	progesterona/ <i>Mercor®</i>	7
Wistar primigesta	G	30;60;90;120	<i>Mercor®</i>	4
Wistar primigesta	G	22;24	<i>Mercor®</i>	2
Wistar primigesta	G4d		<i>Mercor®</i>	1
Wistar primigesta	G7d		<i>Mercor®</i>	1
Wistar primigesta	G8d		<i>Mercor®</i>	1
Wistar múltipara	M	M1 a M12	<i>Mercor®</i>	12
<u>Inj-corrosão+M.E.V.</u>				<u>77</u>
<b>Total</b>				<b>154</b>

**Quadro III – Úteros de animais de experiência preparados no Laboratório de Anatomia Experimental do Dept. de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (Junho 2002-Maio 2008)**

<sup>391</sup> N.B. A casuística seleccionada foi sendo ditada pelo número de casos necessários até obtenção de resultados suficientes para análise da variação das características da vascularização uterina, consoante as espécies e o estado fisiológico, fundamentando o raciocínio na obra de J.A. ESPERANÇA PINA (1972) *Circulação venosa Cardíaca*.





*Deusa de fertilidade*, terracota, com grão de cereal embutido no dorso – Neoleolítico, ÇATAL HUYUK, Anatólia



## 2- RESULTADOS:

### 2.1 – Vascularização uterina do animal de experiência:

Para validação do trabalho experimental, efectuámos estudo comparativo entre o padrão de distribuição vascular do útero do animal de experiência e do útero humano (Fig. 119a;119b<sup>392</sup> e 119c).

A observação dos espécimes diafanizados permite-nos detectar, em ambos os casos, dois pedículos arteriais, responsáveis pela vascularização da parede uterina:

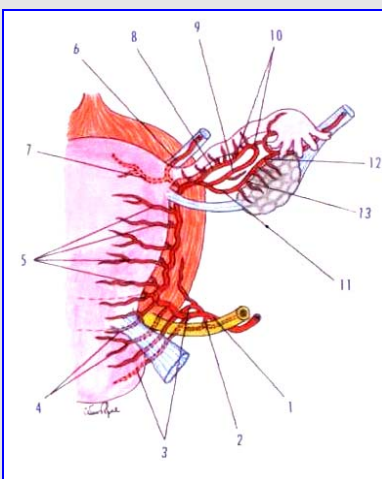
1. A **artéria uterina** (Fig. 119b-1-), ramo da artéria iliaca interna, depois de fornecer ramos ao ligamento redondo (119b-2-), ramos vaginais (117b-3-), e artérias longas para o colo do útero (119b-4-) dirige-se à parede do útero, onde, a altura variável, se anastomosa com
2. A **artéria ovárica** (119b-12-), ramo directo da aorta abdominal, igualmente dirigida à parede uterina, após fornecer ramos ao ovário e à tuba uterina (40b-9-), órgão de pequena dimensão, nos animais.

Da anastomose entre a artéria uterina e a artéria ovárica, resulta o arco infra-ovárico (119b-13-).

#### Estudo comparativo entre a distribuição vascular do útero humano e de rato Wistar



**Fig.119a – Rede vascular do útero de rato Wistar**, preparado pela técnica de diafanização, após injeção arterial de Micropaque® e transiluminação.



**Fig.119b – Ramos da artéria uterina humana**, segundo esquema proposto por J.A. Esperança Pina (2007).



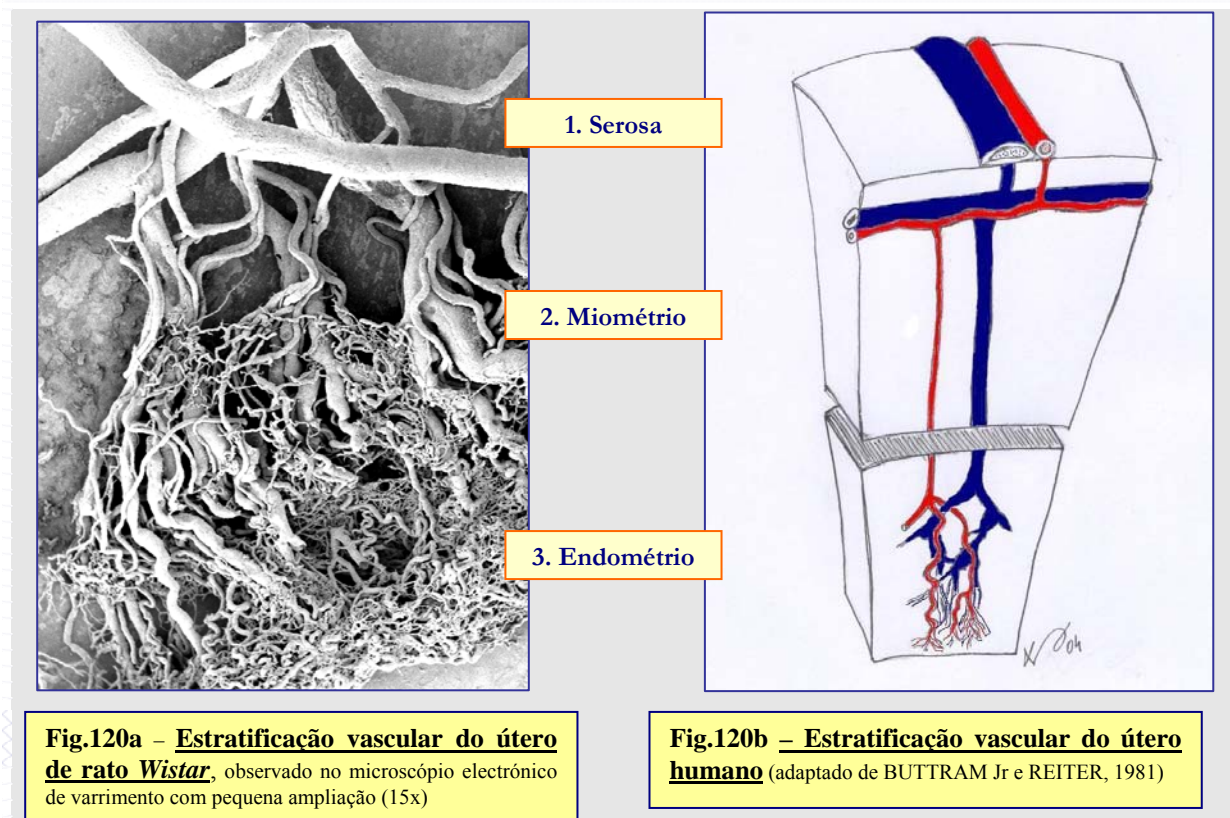
**Fig.119c – Rede arterial do útero humano**, observada por transiluminação após injeção arterial de Micropaque®, secção longitudinal e diafanização

<sup>392</sup> Extraído do Volume *Anatomia Humana do Coração e dos Vasos*, Lidel, 2007, da autoria de J.A. ESPERANÇA PINA.

### 2.1.1- Estratificação vascular uterina:

Prosseguimos com a pesquisa, no animal de experiência, do padrão de estratificação vascular (Fig. 120) que conhecemos do útero humano, verificando a existência de:

- 1- *TÚNICA SEROSA* (Peritoneu) (Fig. 120-1-);
- 2- *TÚNICA MUSCULAR* (*Miométrio*) (Fig. 120-2-), onde os ramos de divisão vascular assumem uma direcção transversal à parede do órgão;
- 3- *TÚNICA MUCOSA* (*Endométrio*) (Fig. 120-3-), com duas camadas:
  - *camada basal*
  - e *camada funcional*, onde encontramos o manancial descritivo da microvascularização do útero.



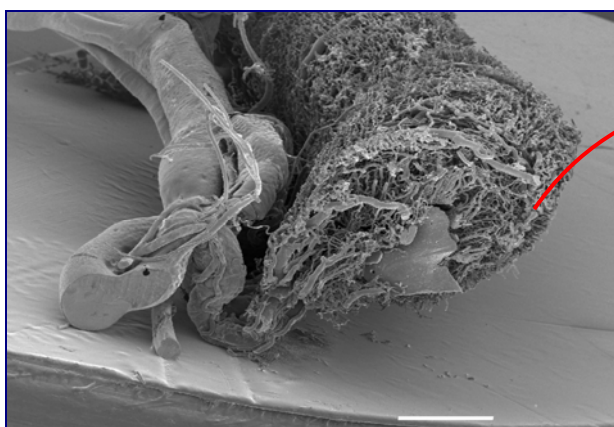
Com maiores ampliações, por Microscopia Electrónica de Varrimento, analisámos sequencialmente cada uma das tûnicas do órgão:

**2.1.1.1- A TÚNICA SEROSA** embainha os troncos de divisão primária e secundária dos vasos uterinos, sendo visível, nos animais mais corpulentos, o característico arranjo de ansas capilares poligonais, típico do tecido celulo-adiposo (Fig. 121).

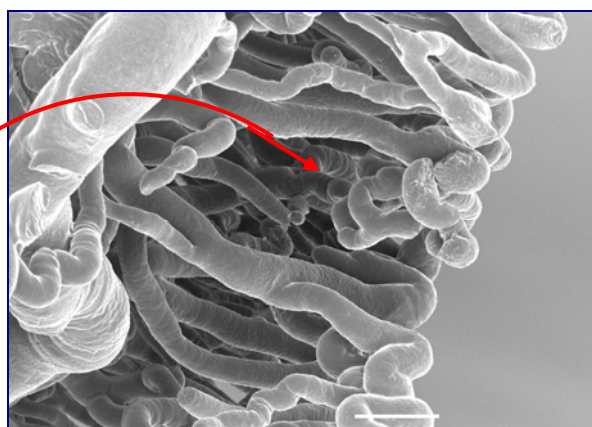
**Fig.121 - Rede vascular da túnica serosa do útero de rato *Wistar***, observada em microscopia electrónica de varrimento (100x; barra - 100µm)



Tal como na espécie humana, a vascularização da lâmina visceral da serosa uterina é assegurada por arteríolas originadas por ramificação centrífuga das artérias radiárias miometriais mais periféricas (Figs. 122 e 123).



**Fig.122 - Distribuição vascular do terço médio do corno uterino Dir. de rato *Wistar*, observado em corte transversal**, após injeção arterial de *Mercox*®, corrosão, secção transversal e observação em microscopia electrónica de varrimento (15x - barra: 1mm)



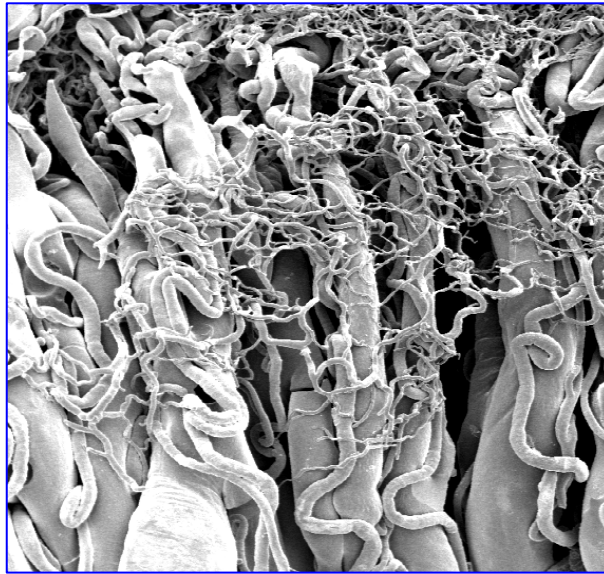
**Fig.123 - Rede capilar da lâmina visceral da serosa do corno uterino Dir. de rato *Wistar***, após injeção arterial de *Mercox*®, corrosão, secção transversal e observação em microscopia electrónica de varrimento (350x - barra: 50µm)

Relativamente à origem da artéria uterina no rato, E. CHATELAIN e P. WAREZ (1987) indicam-nos que a artéria uterina teria, em todos os casos estudados, origem na artéria umbilical, a qual nasce também sempre, da artéria ilíaca interna.<sup>393</sup>

<sup>393</sup> E. CHATELAIN e P. WAREZ (1987)

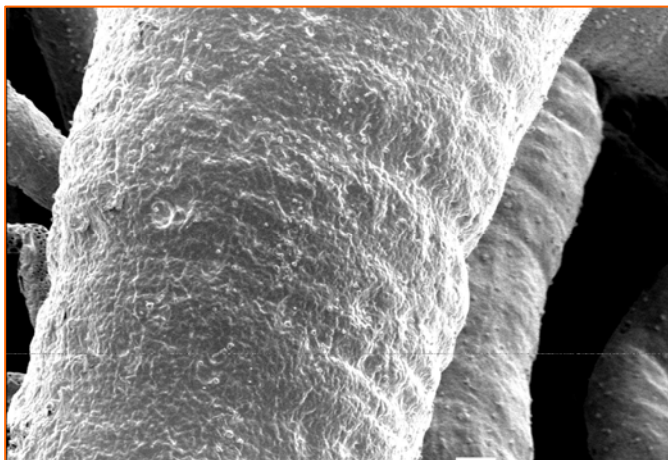


**2.1.1.2- A CAMADA MÉDIA DA TÚNICA MUSCULAR, ou MIOMÉTRIO** foi denominado pelos anatomistas dos finais do séc. XIX, de “*STRATUM VASCULARE*”, devido à sua extraordinária riqueza em vasos (Fig. 124).



**Fig.124- Rede vascular da túnica muscular do útero de rato Wistar,** observada em microscopia electrónica de varrimento (100x)

No miométrio do animal de experiência, verificámos que, tal como no miométrio humano, os vasos sanguíneos perdem grande parte da sua parede, ficando reduzidos à camada endotelial, fortemente aderente às fibras musculares circundantes que deixam características marcas de estrias transversais, mostrando como, ao fim de mais de um século, permanece actual a descrição de PINARD de *Ligaduras vivas*<sup>394</sup> (Fig. 125).



**Fig.125- Vasos do miométrio de rato Wistar,** com características estrias transversais deixadas por anéis musculares, tal como observados em microscopia electrónica de varrimento (x750; barra – 10 µm.)

<sup>394</sup> "...Esses anéis musculares (...) funcionam como *ligaduras vivas*, em nada perturbando o retorno venoso em estado de repouso, mas sendo susceptíveis de, por contracção, encerrar a via de escoamento sanguíneo. Têm assim um papel fundamental no momento do parto..."

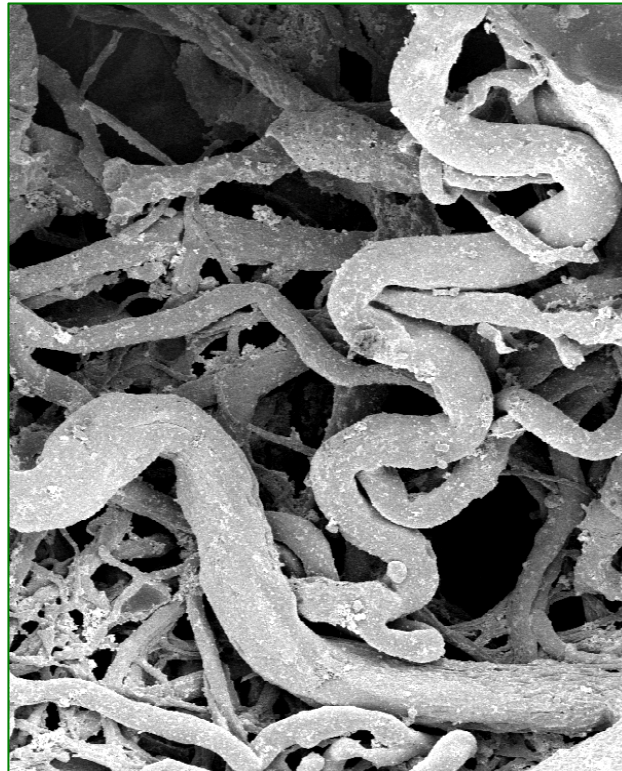
Tal como na espécie humana, os ramos de divisão da artéria uterina, transversalmente dirigidos à parede do órgão, dividem-se para dar origem às artérias arqueadas e às artérias radiárias, que irradiam a todo o parênquima circundante (Fig. 126).



**Fig.126- Ramos de distribuição dos vasos do miométrio de rato Wistar, observados em microscopia electrónica de varrimento (x75)**

**2.1.1.3- A TÚNICA MUCOSA (*ENDOMÉTRIO*)** é a mais complexa, para o investigador vascular.

Tal como no útero humano, a principal característica angio-arquitectónica deste tecido é a presença das ARTÉRIAS ESPIRALADAS<sup>395</sup> (Fig. 127).



**Fig.127- Rede vascular endometrial (túnica basal)**, observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercor*® e corrosão em hidróxido de potássio (x150)

Os TRÊS ELEMENTOS PRIMORDIAIS da túnica mucosa do útero são, segundo o esquema do francês KAMINA<sup>396</sup> (Fig. 128a):

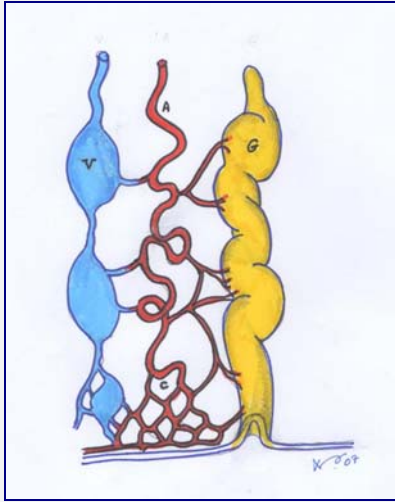
- . *Glândulas* tubulares;
- . *Artérias Espiraladas* e suas ramificações;
- . *Veias*.

<sup>395</sup> Artérias enroscadas ou «*coiled*», como as denominou WILLIAM HUNTER, no início do séc.XIX

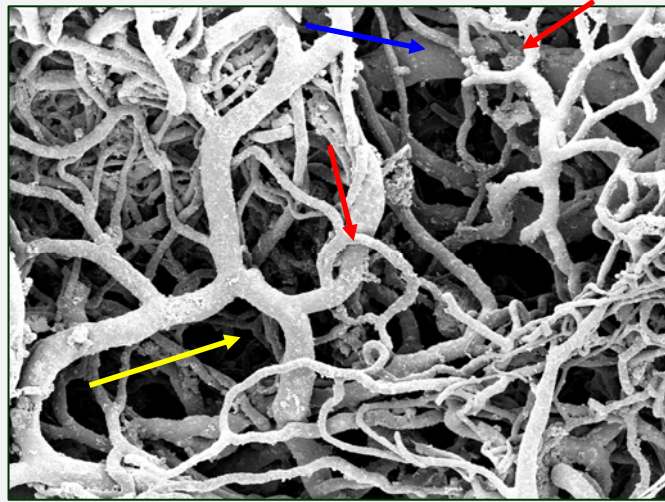
<sup>396</sup> KAMINA P, 1974



Na camada funcional, luminal, observam-se as relações artério-venosas e a resultante REDE CAPILAR, em torno da abertura das glândulas (assinaladas por setas amarelas nas Figs. 128b e 129).

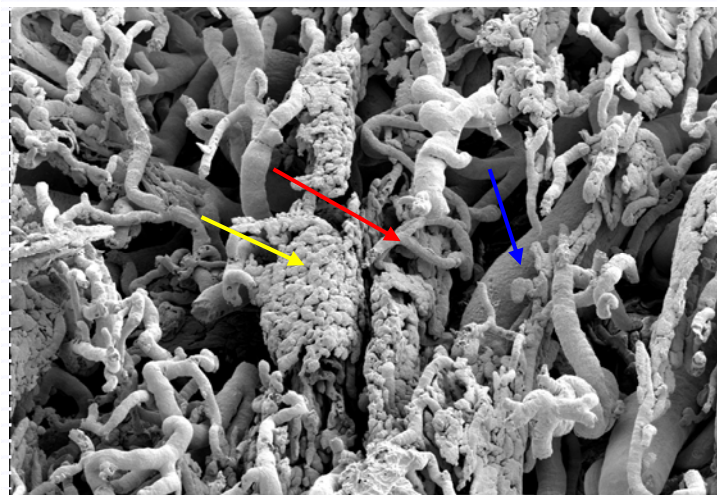


**Fig.128a – Veias** (azul), **Artérias** (vermelho) **e Glândulas** (amarelo) **do Endométrio** (adaptado de P. KAMINA, 1974)



**Fig.128b – Ansas capilares da túnica mucosa**, desenhadas em torno das marcas deixadas pela corrosão das glândulas (assinaladas por setas amarelas), observadas em microscopia electrónica de varrimento (150x)

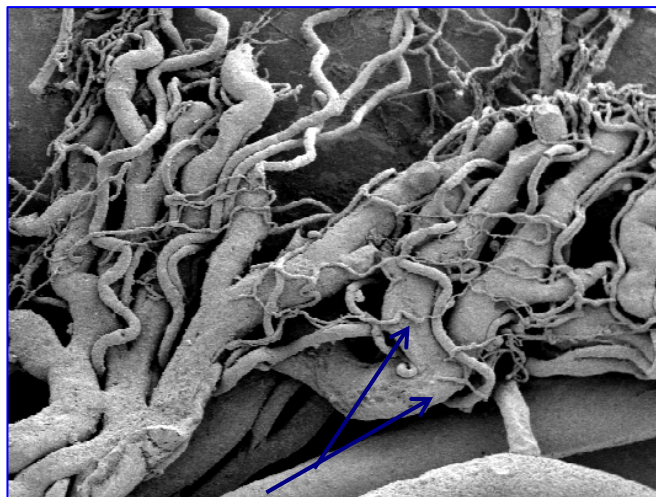
A corrosão incompleta do tecido orgânico, permite melhor analisar a relação entre os três elementos fundamentais da camada funcional do endométrio (Fig. 129).



**Fig. 129 – Endométrio de rato Wistar**, observado em microscopia electrónica de varrimento (150x), após injeção vascular de *Mercor*® e corrosão incompleta do tecido, para demonstrar a relação entre as glândulas endometriais (assinaladas a amarelo) e as ansas capilares. (150 x; barra – 100 µm.)

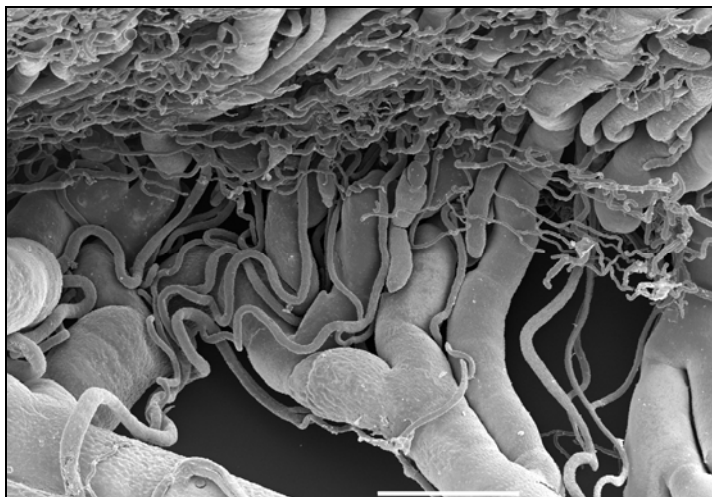


O sistema capilar venoso conflui para as **veias**, dirigidas paralelamente à superfície do epitélio, que drenam para os COLECTORES VENOSOS, os quais apresentam características dilatações *ampulares*, de acordo com a descrição de P.KAMINA, 1974 (Fig. 130; 131).



**Fig.130 – Colectores venosos miometriais do rato *Wistar* nulípara**, com características dilatações ampulares, observados em microscopia electrónica de varrimento (75x).

Como veremos, adiante, o grau de tortuosidade e de dilatação das veias uterinas varia consoante a idade e a fase do ciclo hormonal.



**Fig.131 – Veias do útero de rato *Wistar*, submetido a administração de *Etinilestradiol-gestodeno***, com características dilatações ampulares, observadas em microscopia electrónica de varrimento (50x – barra: 500µm).

### 2.1.2 – Estudo comparativo:

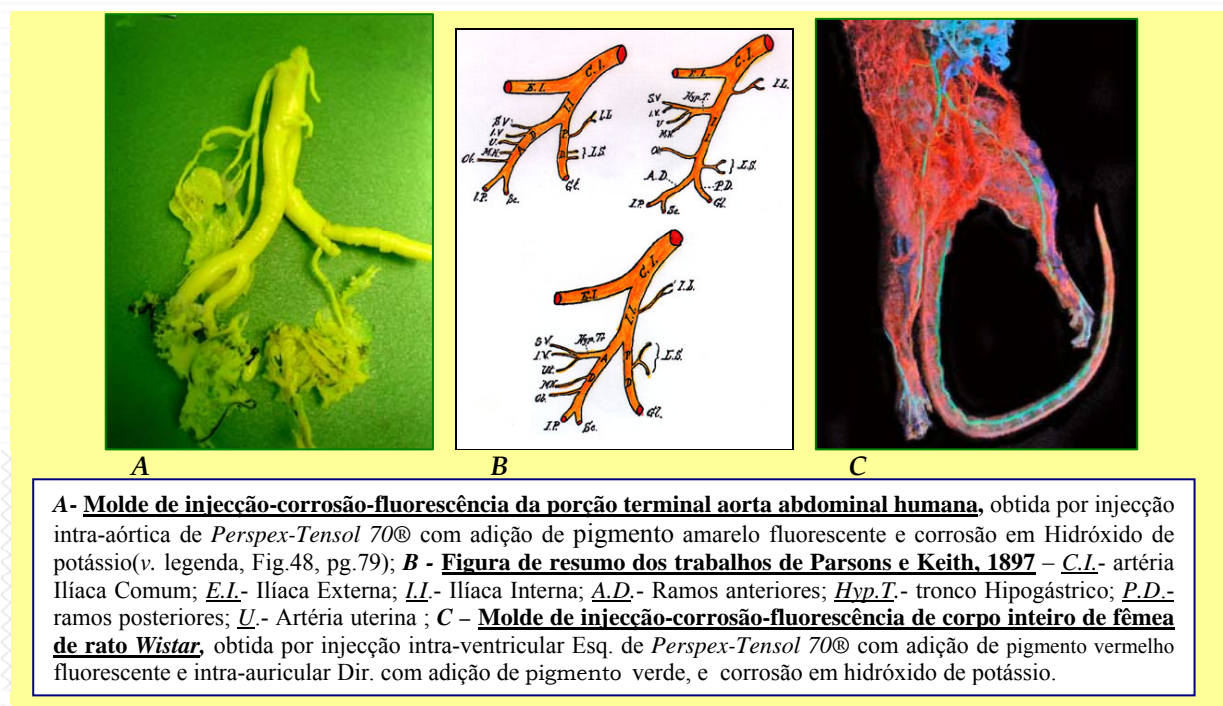
Propusemos, em 2007, à Sociedade Anatômica Portuguesa<sup>397</sup>, três quadros de resumo do estudo comparativo entre a angiormorfologia do útero humano e de rato *Wistar*, apoiados na análise de três parâmetros fundamentais de estudos angiormorfológicos:

- a) Origem, localização e relações da artéria uterina (Fig. 132);
- b) Estratificação e distribuição arterial (Fig. 133);
- c) Características microvasculares (Fig. 134)

#### a) **Fig. 132 - Origem, localização e relações e da artéria uterina:**

Em todos os casos observados, tanto na espécie humana, como no caso do rato *Wistar*, a artéria aorta abdominal divide-se em dois ramos terminais, as artérias ilíacas comuns. Estas bifurcam-se para dar origem a dois ramos, as artérias ilíacas interna e externa.

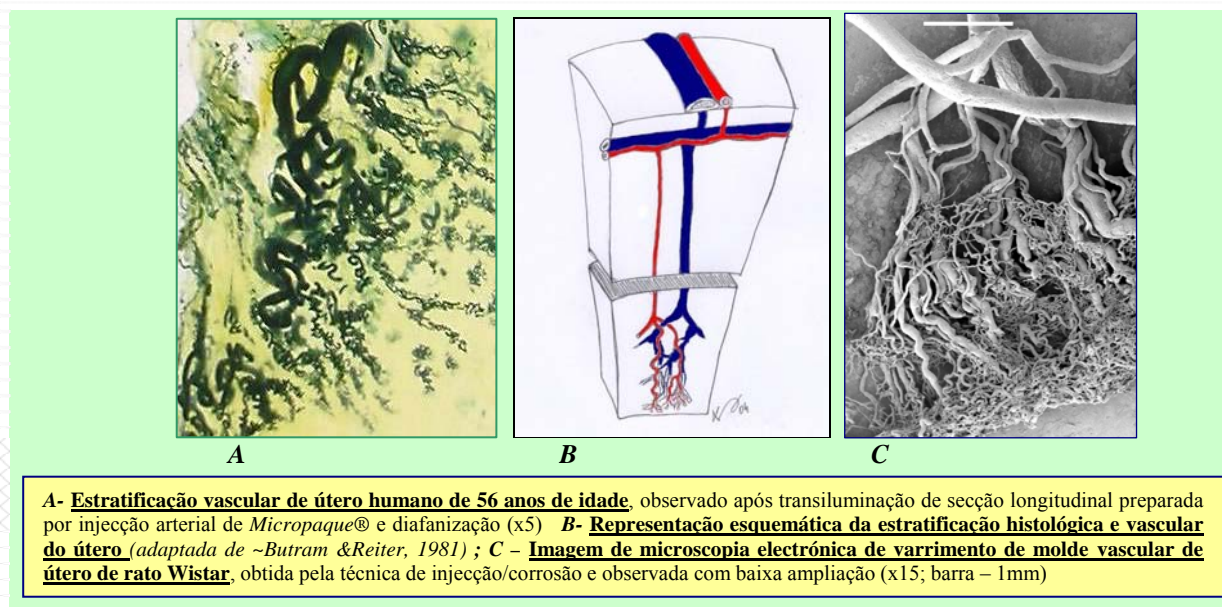
Em ambos os casos, a artéria uterina é ramo (directo ou indirecto) da artéria ilíaca interna. Em ambos os casos, confirmámos estas observações por injeccção vascular de produtos contrastados, disseccção e obtenção de moldes de injeccção-corrosão-fluorescência.



<sup>397</sup> BETTENCOURT PIRES M.A., ESPERANÇA PINA J.A. (2007)

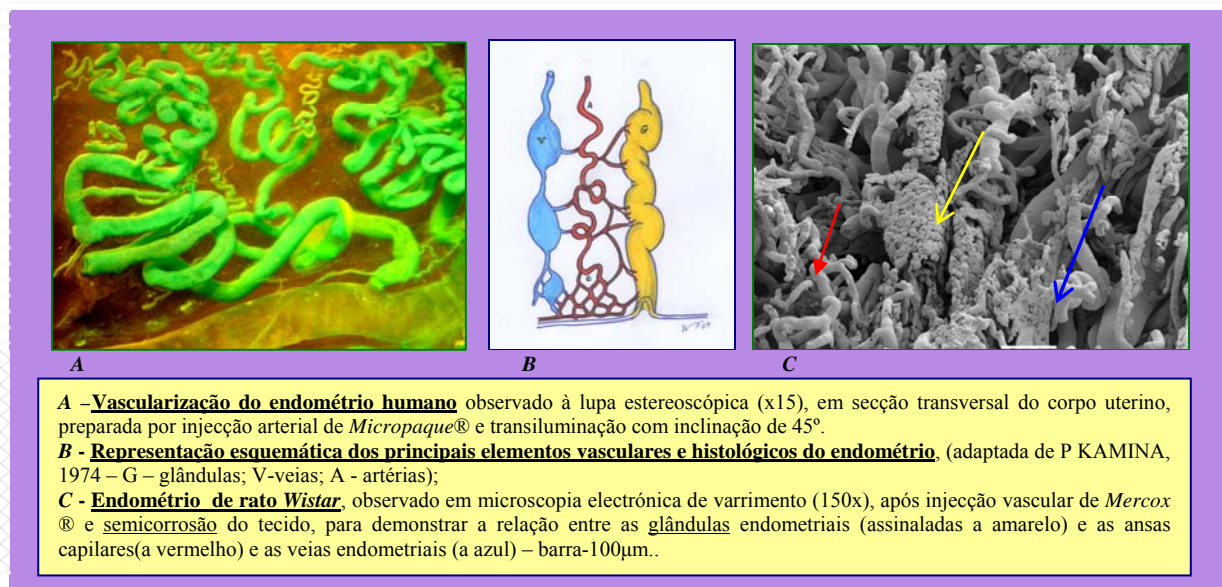
**b) Fig. 133 - Estratificação e ramificação arterial:**

Em ambos os casos, analisámos o modo de ramificação da artéria uterina, tanto por diafanização, como por observação em microscopia electrónica de varrimento, verificando sobreposição da estratificação vascular com a estratificação histológica do órgão.



**c) Fig. 134 - Características da microvascularização endometrial:**

A nível da túnica mucosa, os ramos terminais espiralados da artéria uterina originam uma densa rede de ansas capilares, dispostas em torno da abertura das glândulas endometriais, e drenando para as veias endometriais.



## **2.2- Estudo Experimental:**

### **2.2.1- Estudo Macroscópico:**

Um dos aspectos que nos pareceu importante de investigar no animal de experiência, foi o da definição (ou não) de territórios de distribuição vascular.

O facto de termos acesso a um grande número de animais com útero bicornéu facilita a observação da distribuição territorial da rede arterial e venosa, por um lado, e da distribuição selectiva dos quatro pedículos vasculares<sup>398</sup>, por outro lado, sem interferência das artérias anastomóticas, características do corpo uterino humano<sup>399</sup>.

#### **2.2.1.1- Territórios de vascularização arterial e venosa:**

Para demonstração individualizada das características macroscópicas dos leitos arterial e venoso, socorremo-nos, de novo, das mesmas técnicas elementares de investigação vascular disponíveis no Laboratório do Departamento de Anatomia da F.C.M., a técnica de injeção vascular e diafanização; e a técnica de injecção-corrosão-fluorescência.

Em ambos os casos, recorreremos à lupa estereoscópica para observação mais minuciosa e fotografia.

Nos seis espécimes preparados para diafanização, procedemos à injeção vascular selectiva, de *Micropaque*® com adição de corantes diferentes, vermelho para a rede arterial e azul para a rede venosa uterina, sendo a injeção efectuada em simultâneo após toracotomia e laparotomia, e cateterização da aorta abdominal e da veia cava inferior.

As imagens obtidas por esta técnica (Figs. 135; 136; 137) permitem-nos analisar as principais características macroscópicas da distribuição arterial e venosa.

---

<sup>398</sup> Duas artérias ováricas (direita e esquerda) e duas artérias uterinas (direita e esquerda)

<sup>399</sup> Tal como a artéria anastomótica do fundo uterino.



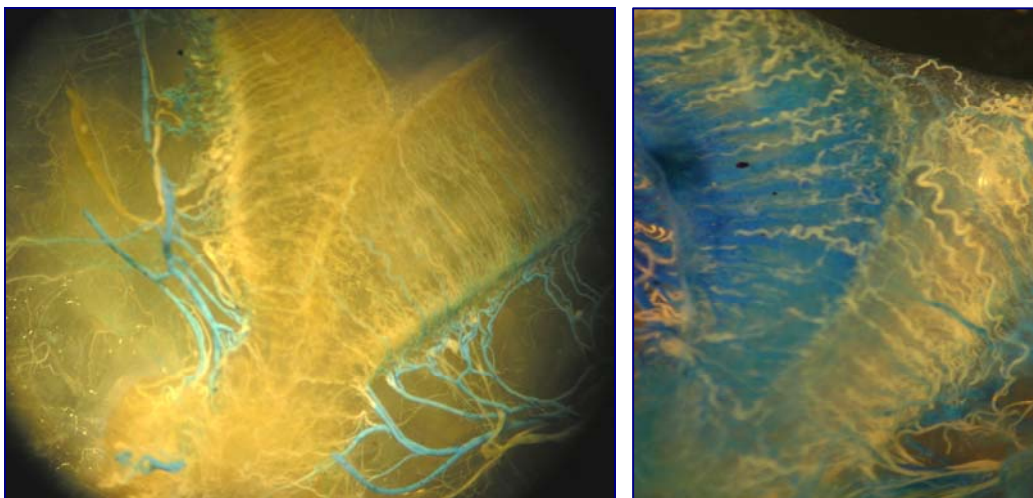


**Fig.135 – Útero de rato *Wistar* nulípara**, observado por transiluminação, após injeção de *Micropaque®* com adição de corante azul, por via venosa e de corante vermelho, por via arterial, e diafanização.

**Fig.136 – Corno uterino de rato *Wistar* nulípara**, observado à lupa estereoscópica por transiluminação, após injeção de *Micropaque®* com adição de corante azul, por via venosa e de corante vermelho por via arterial, e diafanização. (x30)



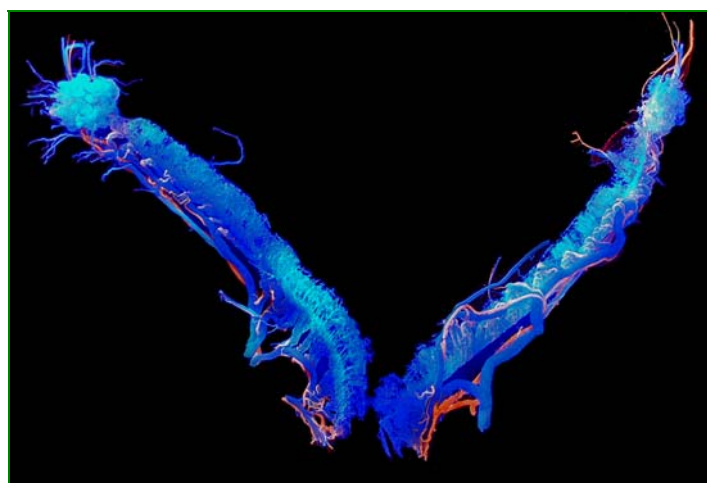
Um dos aspectos de que suspeitávamos e que confirmámos pela observação dos espécimes preparados por esta técnica, foi o da persistente assimetria da distribuição do fluxo vascular, sendo um dos lados do órgão melhor suprido, em termos venosos e o outro, em termos arteriais. (Fig. 137)



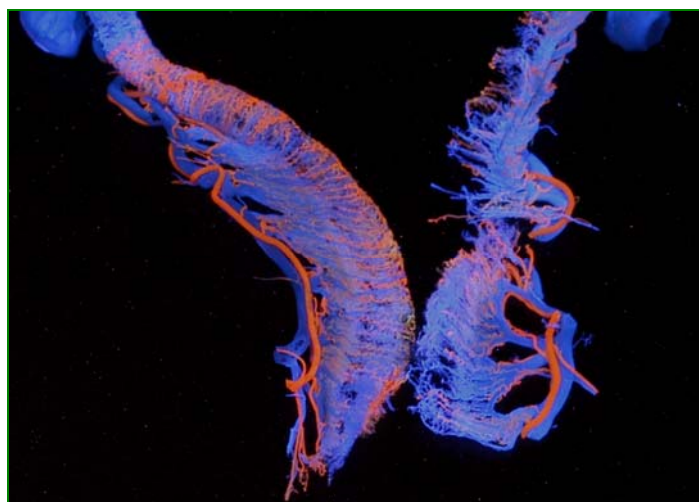
**Fig.137 – Vascularização arterial e venosa do corpo uterino de rato *Wistar* nulípara**, observado à lupa estereoscópica por transiluminação, após injeção de *Micropaque®* com adição de corante azul, por via venosa e de corante vermelho por via arterial, e diafanização. (x30)

Uma vez que os produtos utilizados para a técnica da diafanização atravessam facilmente o lume capilar, dificultando a análise selectiva das redes vasculares, completámos este trabalho com a observação de outros tantos espécimes preparados pela técnica de injeção-corrosão-fluorescência, por injeção selectiva de *Perspex-Tensol*® com adição de pigmentos fluorescentes azul e vermelho, pelas mesmas vias da primeira técnica.

Verifica-se o, talvez surpreendente, predomínio quantitativo da dimensão da rede venosa, comparativamente com a da rede arterial. (Figs. 138 e 139)

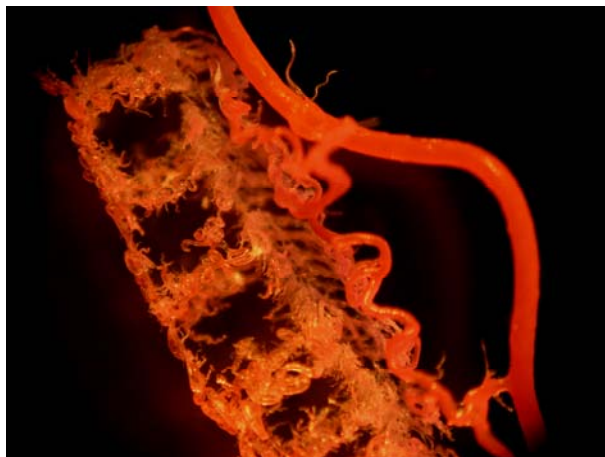


**Fig.138 – Útero de rato *Wistar* nulípara**, observado sob *luz de Wood*, após injeção de *Perspex-Tensol*® com adição de pigmento azul, por cateterização venosa e de pigmento vermelho por cateterização arterial, e corrosão.



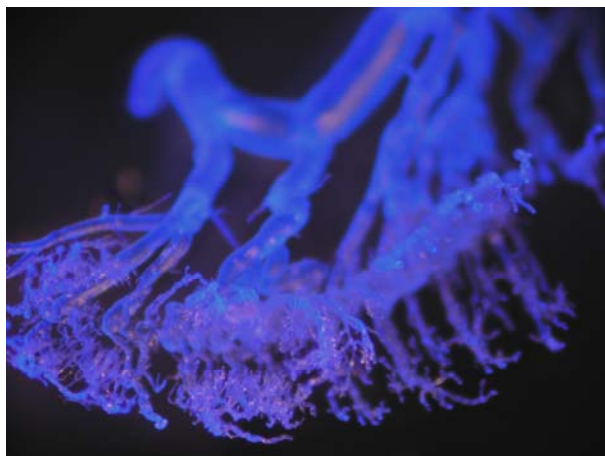
**Fig.139 – Útero de rato *Wistar* nulípara**, observado sob *luz de Wood*, após injeção de *Perspex-Tensol*® com adição de pigmento azul, por cateterização venosa e de pigmento vermelho por cateterização arterial, e corrosão.

Injectando apenas produto com adição de pigmento vermelho fluorescente por via arterial, demonstra-se claramente o modo de distribuição das artérias arqueadas e radiárias a todo o parênquima do órgão. (Fig. 140)



**Fig.140 – Vascularização arterial do corno uterino de rato *Wistar* nulípara**, observada à lupa estereoscópica sob luz de Wood, após injeção arterial de *Perspex-Tensol®* com adição de pigmento vermelho e corrosão. (x50)

Procedemos de modo semelhante, com injeção venosa selectiva por cateterização da veia cava inferior, injeção de *Perspex®* com adição de pigmento azul fluorescente e corrosão, para analisar o padrão distributivo das vénulas e colectores venosos uterinos (Fig. 141).



**Fig.141 – Vascularização venosa do corno uterino de rato *Wistar* nulípara**, observada à lupa estereoscópica sob luz de Wood, após injeção venosa de *Perspex-Tensol®* com adição de pigmento azul corrosão. (x50)

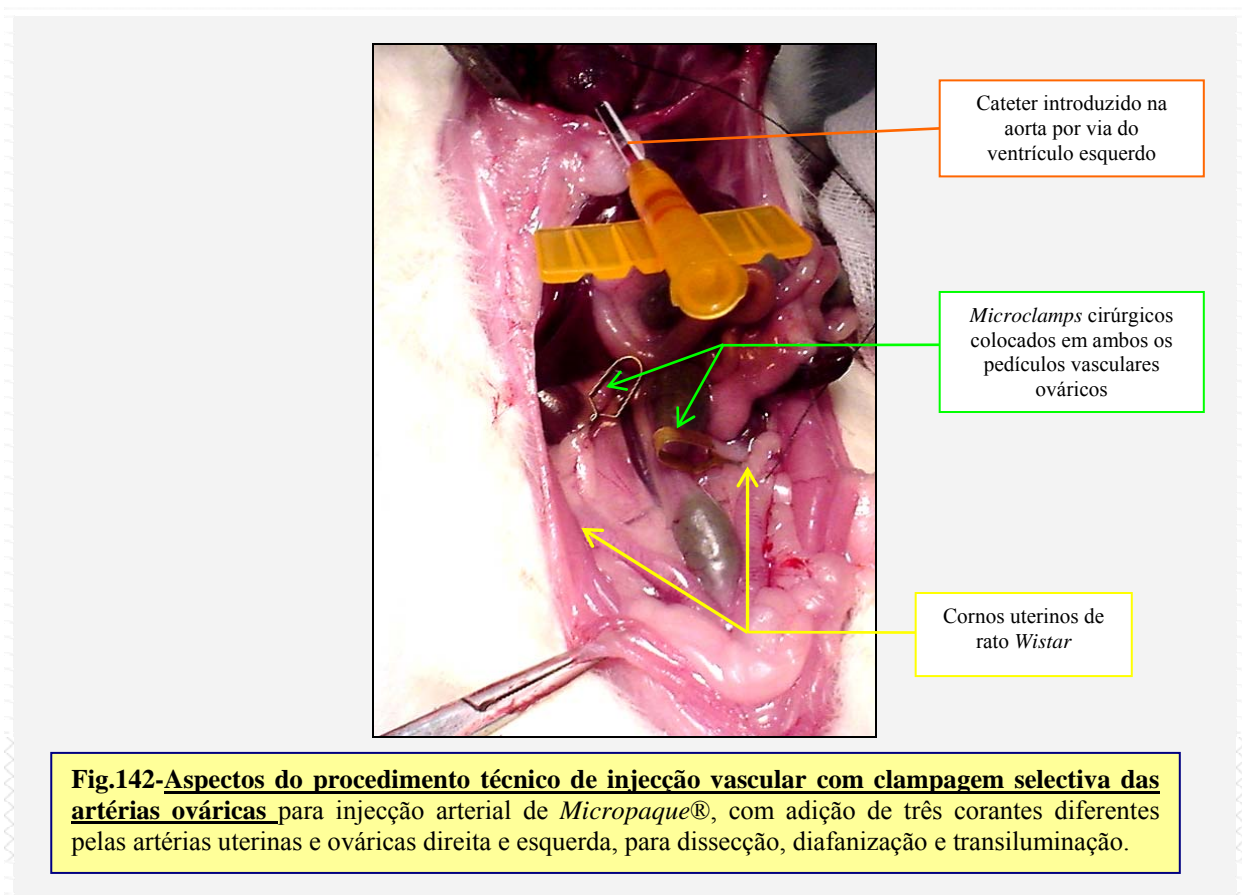
Demonstra-se, por análise comparativa destes dois casos, a flagrante desproporção em termos de calibres e de ramificação, entre a rede arterial e a rede de drenagem venosa do útero.



### 2.2.1.2- Distribuição Arterial Uterina/Ovária:

Outro aspecto com importância analítica que nos proporciona o estudo do útero de animais de experiência pelas técnicas do Laboratório de Anatomia, é certamente o da pesquisa da distribuição territorial relativa de cada um dos elementos dos quatro pedículos vasculares responsáveis pelo suprimento sanguíneo do útero.

Procedemos a essa pesquisa experimental por cateterização, injeção selectiva com adição de pigmentos diferentes para cada uma das artérias e laqueação rotativa sequencial de cada um dos elementos do pedículo arterial. (Fig. 142)



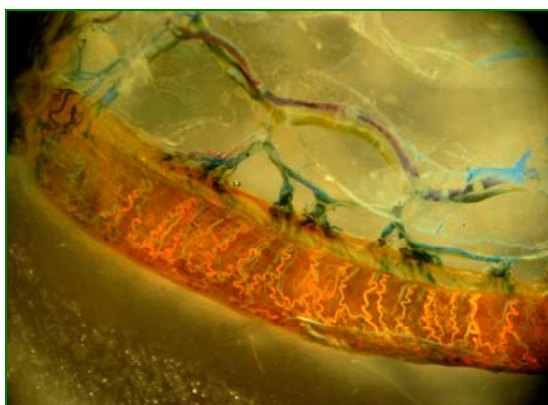
A observação dos espécimes preparados segundo este procedimento, para diafanização conduz-nos a resultados de interessante análise qualitativa, com importância para a compreensão de alguns dos resultados das técnicas terapêuticas de embolização arterial uterina de fibromiomas. (Figs. 143, 144, 145, 146, 147)



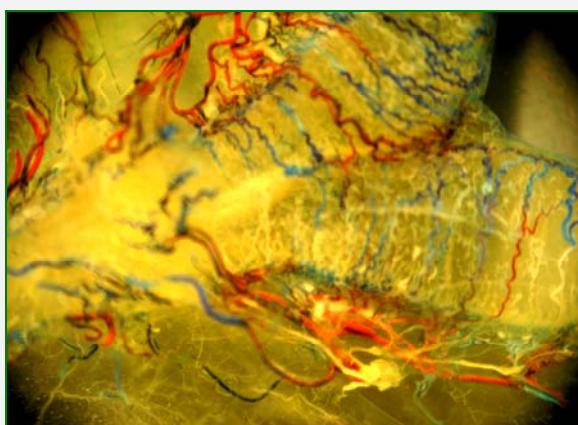
**Fig.143 - Segmentação vascular do útero de rato Wistar observado após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas** para injeção vascular de *Micropaque*®, com adição de corantes azul pelas artérias uterinas, amarelo pela artéria ovárica direita e vermelho pela artéria ovárica esquerda, diafanização e transluminação.



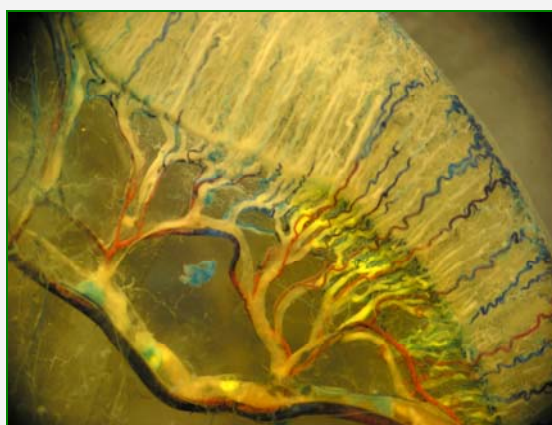
**Fig.144 - Segmentação vascular do útero de rato Wistar observado após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas** para injeção vascular de *Micropaque*®, com adição de corantes azul pelas artérias uterinas, amarelo pela artéria ovárica direita e vermelho pela artéria ovárica esquerda, diafanização e transluminação.



**Fig.145 - Pormenor da vascularização do terço médio do corno uterino Dir. do mesmo rato Wistar (Fig.143), observado à lupa após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas** para injeção vascular de *Micropaque*®, com adição de corante azul e vermelho, diafanização e transluminação.



**Fig.146 - Vascularização do corpo do útero de rato Wistar, observado à lupa após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas** para injeção vascular de *Micropaque*®, com adição de corantes diferentes, diafanização e transluminação com inclinação de 45°.



**Fig.147 - Vascularização do terço médio do corno uterino Dir. de rato Wistar, observado à lupa após o procedimento de injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas** para injeção vascular de *Micropaque*®, com adição de três corantes diferentes, diafanização e transluminação (45°).

### 2.2.2- Estudo Microscópico:

Tal como o camaleão que muda de cor, consoante o meio envolvente em que se coloca, também o útero varia, muda de forma e dimensões relativas, e se modifica radicalmente em termos angio-arquitectónicos, ao longo da vida e nas diversas fases do ciclo menstrual, consoante o ambiente hormonal a que se encontra exposto.

A corrosão do tecido glandular epitelial permite melhor quantificar e analisar qualitativamente a rede microvascular, consoante as diversas fases do ciclo hormonal e ao longo das diversas etapas da vida.

Analisámos, sequencialmente, pela técnica de injeção vascular de produtos contrastados, um grande número de úteros de rato *Wistar*, em variadas fases de maturação:

- 15, de jovens crias em fase de aleitamento (menos de 21 dias de idade);
- 15, de jovens adolescentes nulíparas (3 a 4 meses de idade);
- 28, em fase proliferativa (15 colhidas alguns minutos após o coito e 13, após administração de  $\beta$ -estradiol);
- 13, de nulíparas submetidas a tratamento com *anovulatório*<sup>400</sup>;
- 7, submetidas a administração de *progesterona*;
- 15, em fase inicial de gravidez (24 e 48 horas; 4; 7 e 8 dias após o coito);
- 12, de múltiparas idosas (mais de dois anos de vida<sup>401</sup>)

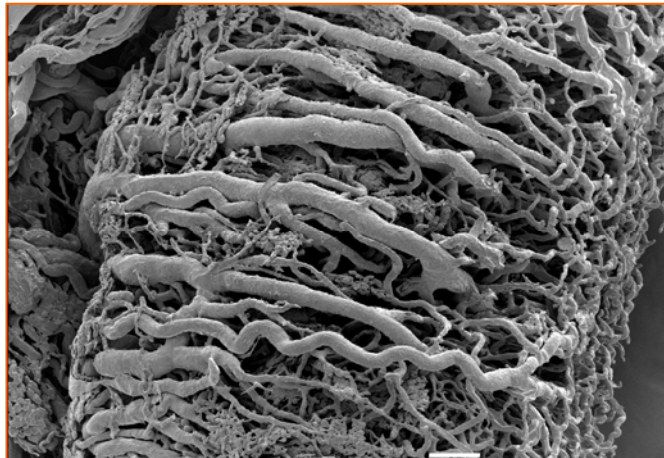
---

<sup>400</sup> Optámos pela administração do preparado comercial *MINULET*® (anovulatório estro-progestagénico (*Etinilestradiol* + *gestodeno*), por se tratar do contraceptivo oral mais prescrito, à data do trabalho experimental.

<sup>401</sup> Em geral a esperança de vida do rato *Wistar* não ultrapassa os 3 anos. Duas delas foram incluídas na última experiência efectuada, por administração exógena de progesterona.

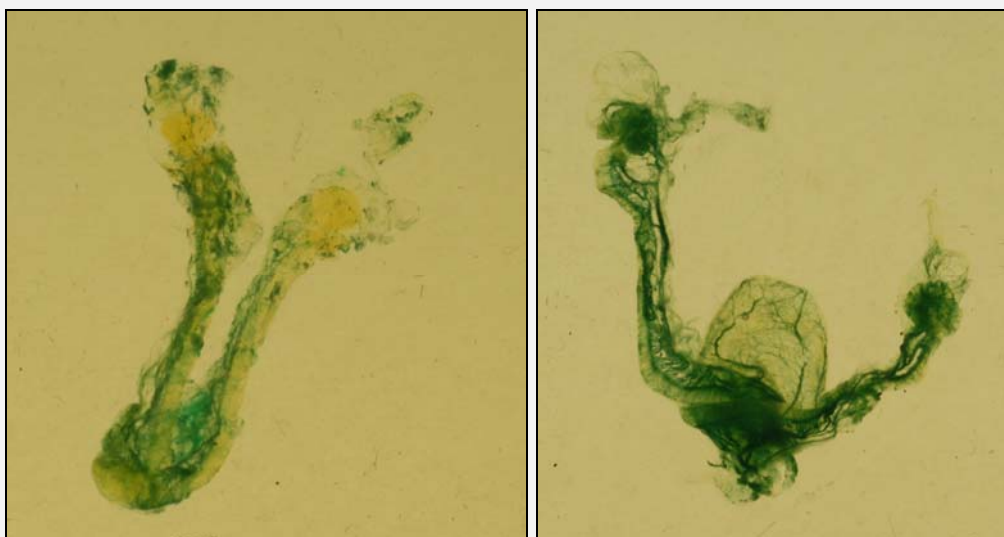
### 2.3.2.1 - ÚTERO INFANTIL:

O útero de lactentes, com menos de 20 dias de idade, é um órgão tubular, em desenvolvimento, com arranjo vascular ainda pouco definido (Fig. 148).



**Fig.148 - Rede vascular do corno uterino de fêmea de rato Wistar com 20 dias de idade**, observado em microscópio electrónico de varrimento, após injeção arterial de *Mercor*® e corrosão (100x; barra - 100µm)

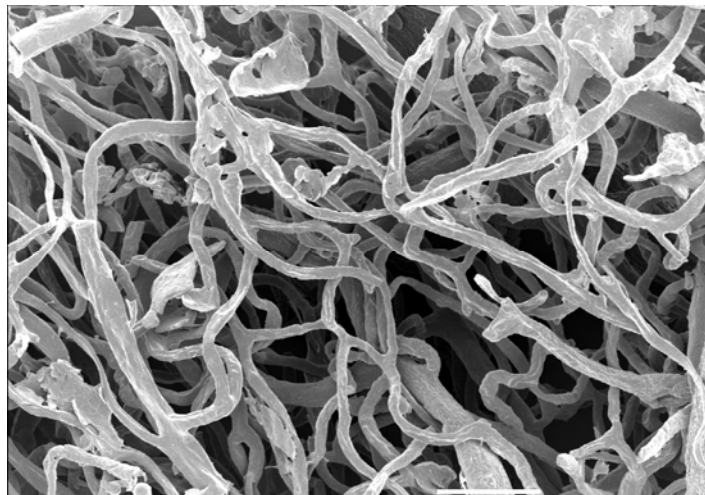
A observação do útero intacto, por diafanização, mostra frequentemente a falta de fusão mediana dos cornos uterinos, lembrando-nos a origem *Mulleriana* do órgão (Fig. 149).



**Fig.148- Úteros de jovens fêmeas de rato Wistar lactentes com 18 e 21 dias de idade**, observados à lupa, após injeção arterial de *Micropaque*®, diafanização e transiluminação.



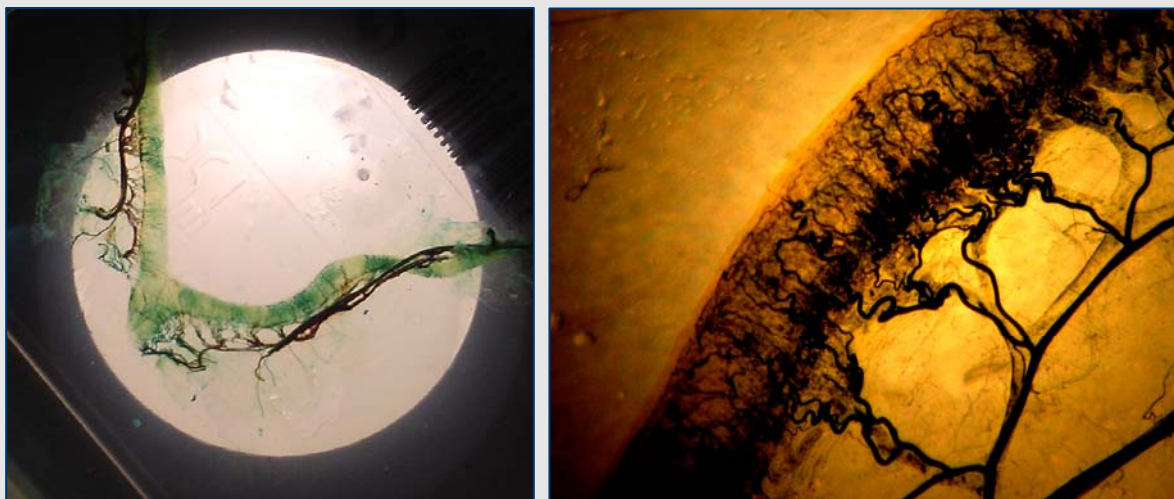
A rede capilar endometrial infantil apresenta escasso número de artérias espiraladas e relativa pobreza e rectificação das ansas capilares (Fig. 150)



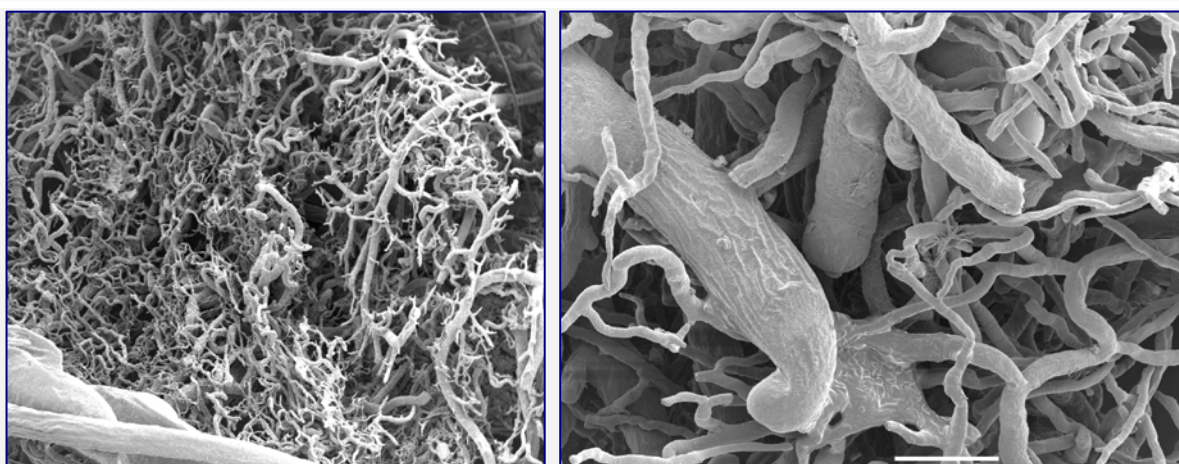
**Fig.150- Ansas capilares do endométrio infantil de rato Wistar**, observado por microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® e corrosão (350x - barra – 50 µm.)

### 2.3.2.2- NULÍPARA/ADOLESCENTE:

Na jovem adolescente, nulípara, observamos melhor organização da rede vascular (Fig. 151), maior densidade de ansas capilares e todos os sinais de franca capacidade de adaptação à época de acasalamento e procriação (Fig. 152).



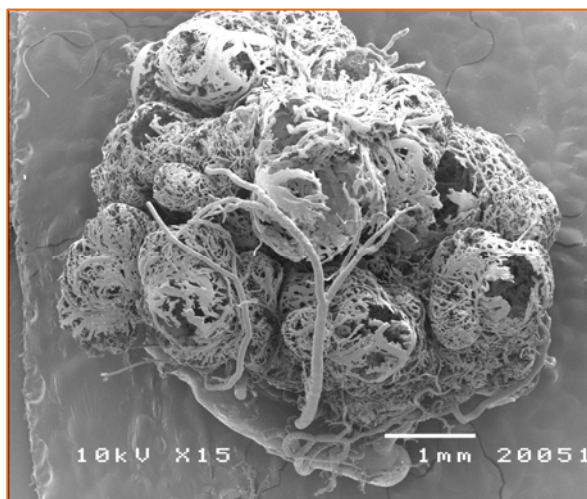
**Fig.151 - Rede vascular do útero de adolescente *Wistar* nulípara**, com 3 meses de idade, observado à lupa, após injeção arterial de *Micropaque*® e diafanização (1x, imagem da esquerda) (10x, imagem da direita)



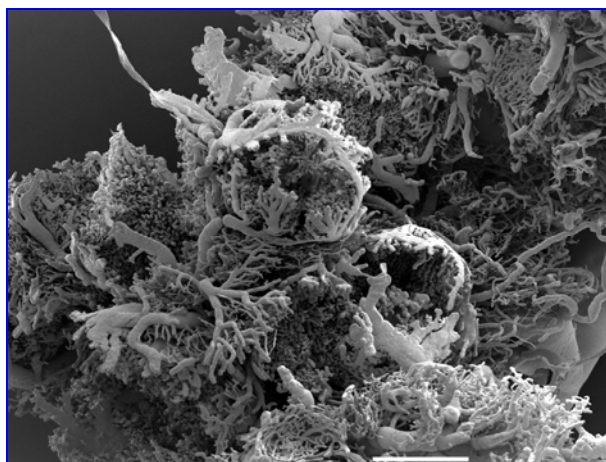
**Fig.152 - Rede vascular e ansas capilares do endométrio de rato *Wistar* adolescente**, observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercocox*® e corrosão (75x, imagem da Esq.; 200x, imagem da Dir.; barra - 100µm)

### 2.3.2.3- FASES DO CICLO MENSTRUAL E ANGIOGÊNESE UTERINA:

Para examinar a adaptação da angio-arquitectura endometrial às diversas fases do ciclo hormonal, vamos observando paralelamente, de modo sistemático, as imagens dos ovários respectivos, como indicador preciso da fase do ciclo em que o útero se encontra (Figs. 153 e 154).



**Fig.153 - Ovário de rato Wistar nulípara**, observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® (15x)



**Fig.154 – Ovário de rato Wistar, em fase folicular**, observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® (35x; barra - 500µm)

Procurámos identificar, sistematizar e quantificar os **SINAIS MORFOLÓGICOS DE ANGIOGÊNESE E/OU APOPTOSE**, confrontando as nossas observações com as mais recentes publicações de estudos por técnicas da imuno-histoquímica, a nível mundial, tal como assinaladas por revisão bibliográfica (pp. 145-150).



As principais informações moleculares são conduzidas aos vasos da camada funcional do endométrio por via das comunicações artério-venosas<sup>402</sup> tão frequentemente observadas a nível do miométrio ou da camada basal do endométrio (Fig. 155).



**Fig.155 – Comunicação arteríolo-venosa no miométrio de rato Wistar**, observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeccção arterial de *Mercox*® (350x; barra - 50µm)

**O processo da angiogénese compreende 4 etapas<sup>403</sup>:**

- **1.** *Degradação da membrana basal dos vasos pré-existentes;*
- **2.** *Aparecimento de gomos de proliferação endotelial;*
- **3.** *Migração por alongamento dos gomos de proliferação endotelial e desenvolvimento de túneis luminais;*
- **4.** *Organização e remodelação do vaso neoformado.*

Estes fenómenos têm vindo a ser exaustivamente investigados nas últimas décadas, sendo os diversos passos da angiogénese demonstrados pela técnica histológica e recurso a marcadores imunológicos.

<sup>402</sup> Optamos, neste caso específico do tecido vascular uterino, por utilizar preferencialmente o termo «*comunicação artério-venosa*», como correntemente usado em textos anglo-saxónicos, por oposição ao termo *anastomose*, uma vez que sistematicamente verificámos em imagens de grande ampliação na microscopia electrónica (v.Fig.154), que neste caso específico, a parede dos capilares ou das arteríolas pré-capilares apenas se relaciona por proximidade estreita com a parede dos vasos de maiores dimensões, assim permitindo a troca de elementos imunoquímicos por “capilaridade” sem a verdadeira necessidade de abertura luminal ou mistura directa do conteúdo vascular...

<sup>403</sup> Segundo esquema que nos foi gentilmente proposto pelo Prof. Pierre BERNARD da Universidade de Grenoble, no âmbito de troca de correspondência sobre o tema da vascularização uterina, ao longo do Verão de 2006.

Não encontrando, porém, na literatura consultada, qualquer demonstração anatómica tridimensional das diversas fases da angiogénese endometrial, colocámos como desafio fundamental dos presentes trabalhos, a procura sistemática dos substratos morfológicos das diversas etapas da angiogénese, pela mesma técnica de estudo que tanta informação tem vindo a oferecer relativamente ao estudo da angiomorfologia da maioria dos órgãos.

Conscientes das dificuldades inerentes à técnica de injeção vascular de polimetilmetacrilatos e corrosão de todo o tecido orgânico envolvente, procurámos detectar, na superfície dos moldes plásticos, as marcas deixadas a nível da face luminal do endotélio vascular pelas diversas etapas do fenómeno da angiogénese<sup>404</sup>.

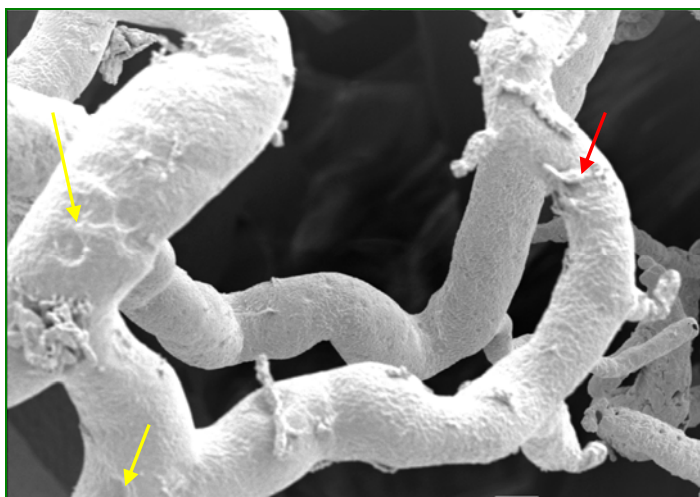
#### **2.3.2.3.1 – Primeiras etapas do processo de angiogénese:**

O primeiro passo da angiogénese corresponde a uma degradação da membrana basal dos vasos preexistentes, na vizinhança dos estímulos angiogénicos por enzimas específicos.

Os **Pericitos**, precursores do fenómeno de angiogénese, células responsáveis pela transmissão de sinais moleculares, constituem um dos aspecto mais difíceis de demonstrar por esta técnica, uma vez que, após corrosão de toda a matéria orgânica, apenas encontraremos as marcas deixadas pelos núcleos celulares sobre o endotélio dos vasos preenchidos com resina plástica (assinalados por setas nas Figs. 156 e 157)

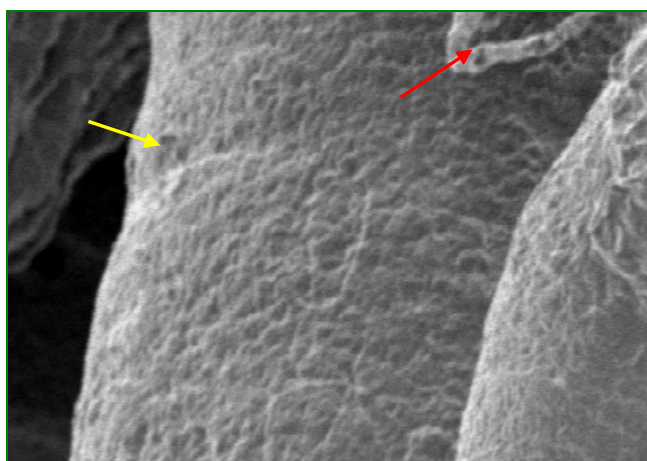
---

<sup>404</sup> A principal dificuldade trazida à análise dos elementos ultramicroscópicos dos espécimes preparados por injeção arterial de *Mercor*® e corrosão, para observação em Microscopia Electrónica de Varrimento, consiste no grande número de artefactos inerentes aos procedimentos da própria pressão de injeção do produto e da rigorosa lavagem e imersão em sucessivos banhos corrosivos. Aumentando o poder de resolução do Microscópio, aumentam igualmente o número de imperfeições observáveis na superfície dos vasos, acrescendo dificuldade à análise. Conscientes desse facto, optámos por incluir neste capítulo uma selecção das imagens que observámos com a sistemática regularidade, necessária à ilação científica.



**Fig.156 – Marcas, deixadas pelos núcleos de pericitos** sobre a parede dos vasos da camada basal do endométrio (assinaladas por setas amarelas), observados em microscopia electrónica de varrimento, após injeccção arterial de *Mercox*® (750x; barra – 10 µm)

A **segunda etapa** da angiogénese é caracterizada pelo aparecimento de gomos de proliferação endotelial por protrusão das células endoteliais através das “brechas” abertas na parede do vaso parental por rotura da membrana basal (Fig. 157)<sup>405</sup>.

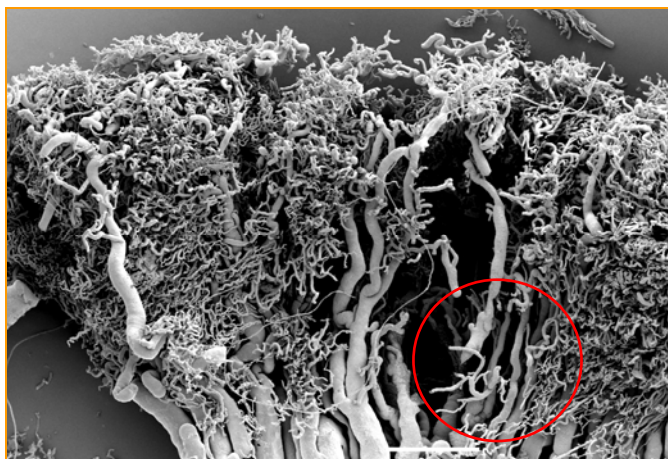


**Fig.157 - Marcas vasculares da segunda etapa do processo de angiogénese:** a- marcas de núcleos de pericitos (assinaladas por seta amarela) ; b- gomos de proliferação endotelial através das aberturas resultantes da rotura da membrana dos vasos endometriais (assinaladas a vermelho), demonstradas por microscopia electrónica de varrimento, após injeccção arterial de *Mercox*® (500x)

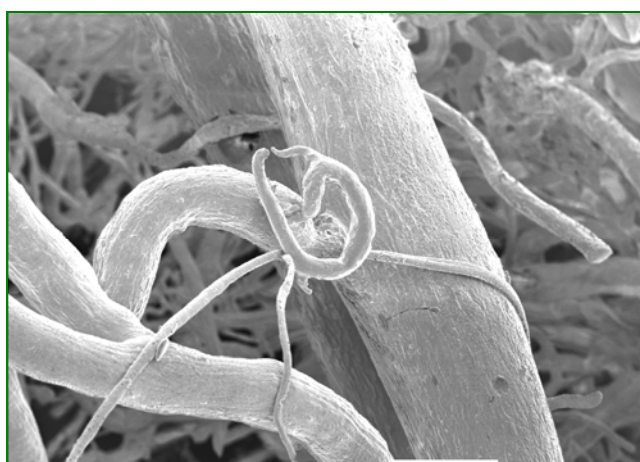
### 2.3.2.3.2 – Terceira etapa do processo de angiogénese:

O alongamento orientado e vectorial dos gomos de proliferação endotelial na direcção dos estímulos angiogénicos é seguida pela escavação e crescimento de túneis luminais. A partir deste momento, tornam-se bem mais visíveis, pela técnica de injeccção-corrosão, as marcas de crescimento dos vasos neoformados (Figs. 158 e 159).

<sup>405</sup> Logo após o início do desenvolvimento dos túneis luminais (na terceira etapa do processo de angiogénese) demonstram-se facilmente os gomos de vasos neoformados, por preenchimento com o material plástico injectado, tal como se observam em diversos locais a montante das marcas de pericitos na figura 156. Nos casos observados em Microscopia Electrónica, efectuámos medições do diâmetro dessas marcas nucleares arredondadas, com resultados de cerca de 7,6µm, em média.



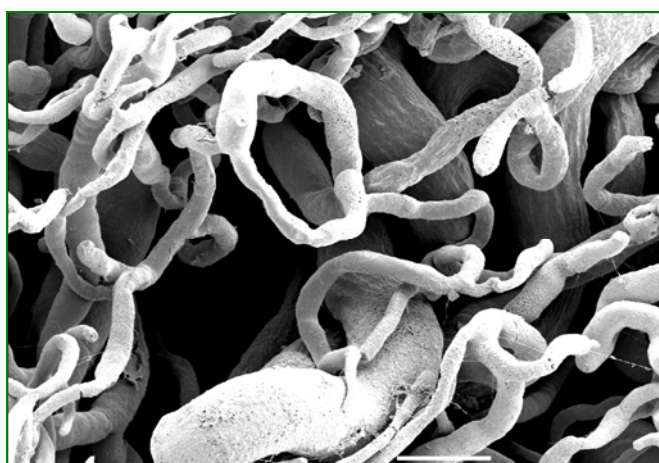
**Fig.158 - Marcas vasculares da terceira etapa do processo de angiogénese:** Formação de túneis e alongamento dos gomos de angiogénese, por observação em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® (15x; barra – 1 mm)



**Fig.159 - Marcas vasculares da terceira etapa do processo de angiogénese:** formação de túneis e alongamento dos gomos de angiogénese, por observação em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® (200x; barra – 100 µm)

### 2.3.2.3.3 – Última etapa do processo de angiogénese:

A evolução do processo de angiogénese culmina com a organização e remodelação dos vasos neoformados com deposição de uma membrana basal rica em laminina e colagénio do tipo IV (Fig. 160).

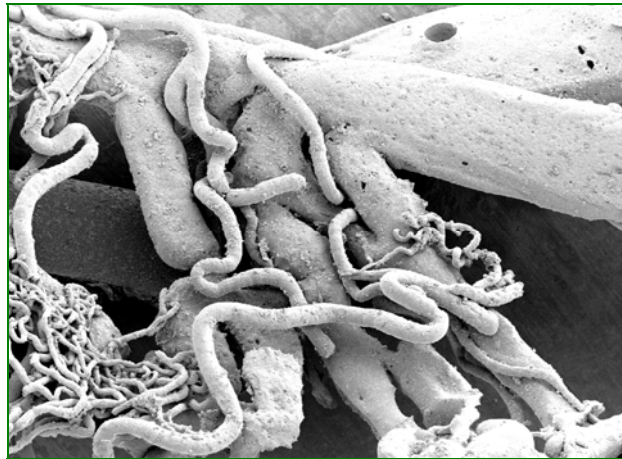


**Fig.160 - Aspecto da rede capilar endometrial em fase final da angiogénese,** com organização e remodelação dos vasos, observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® (350x; barra – 50 µm)

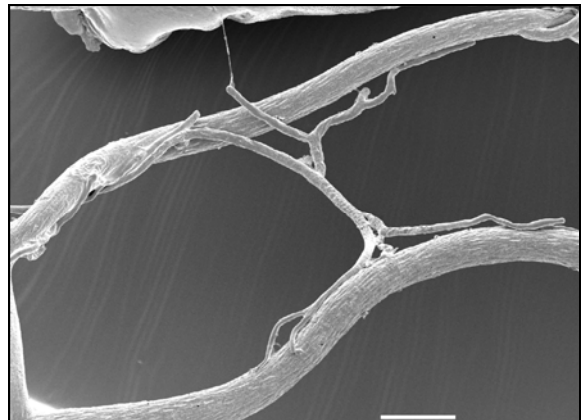
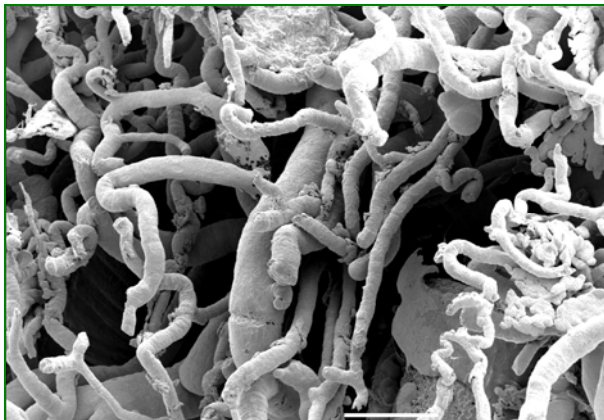


As **Anastomoses** com importância neste processo dão-se:

- a) entre as artérias espiraladas e os colectores venosos (Fig. 161);
- b) entre as artérias espiraladas e as artérias da camada basal do endométrio (Fig. 162); e entre as diversas artérias da camada basal (Fig.163)



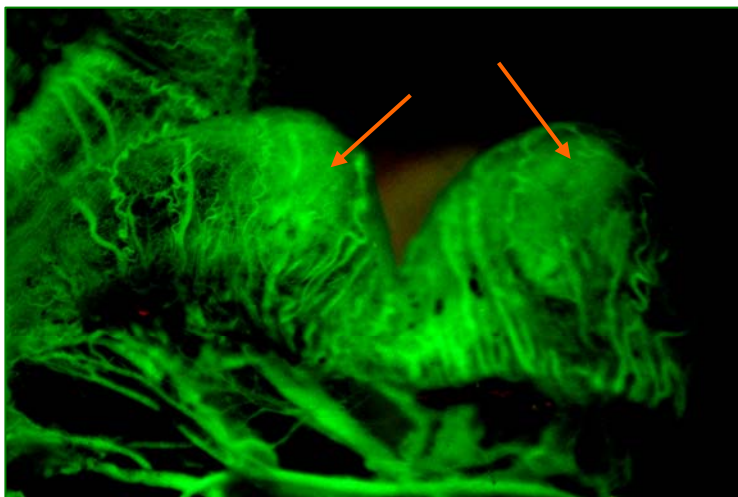
**Fig.161 - Aspecto da rede vascular miometrial em fase final de angiogénese**, demonstrando a riqueza de entrelaçamento entre as primeiras ramificações da artéria uterina e os colectores venosos, por observação em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercor*® (75x)



**Figs.162 e 163 - Aspectos da rede vascular da camada basal do endométrio em fase final de angiogénese**, mostrando a riqueza anastomótica entre as artérias espiraladas e os diversos outros vasos dessa túnica uterina, por observação em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercor*® e corrosão incompleta do tecido glandular (200x; barra – 100 µm).

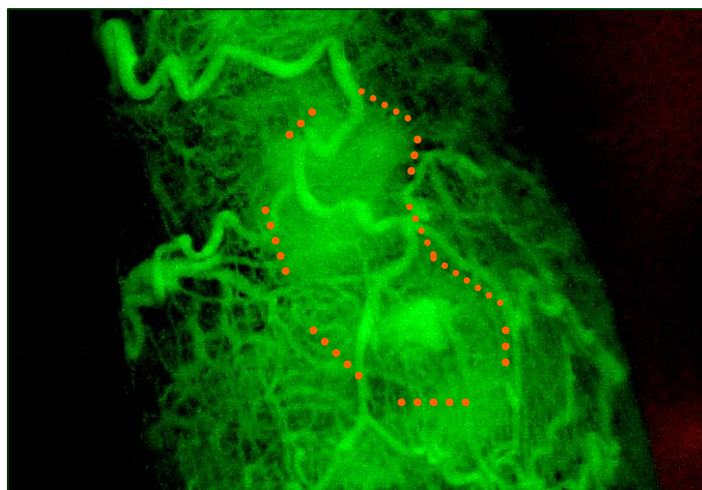
#### 2.3.2.4- GRAVIDEZ:

Um dos aspectos fulcrais da presente investigação foi certamente o dia em que obtivemos imagens dos primeiros sinais de adaptação do endométrio à nidadação embrionária, no primeiro trimestre de GRAVIDEZ (Fig. 164).



**Fig.164 - Corno uterino de rato Wistar em fase inicial (7 dias) de gravidez**, demonstrando dois focos de nidadação embrionária (assinalados por setas vermelhas), observado após injeção vascular de *Micropaque®*, diafanização e fotografia à lupa estereoscópica, sob transiluminação. (x10)

É facilmente detectável, pela técnica de DIAFANIZAÇÃO, o perfil dos embriões nidados numa parede uterina deformada pela gravidez com 8 dias de evolução<sup>406</sup> (Fig. 165);

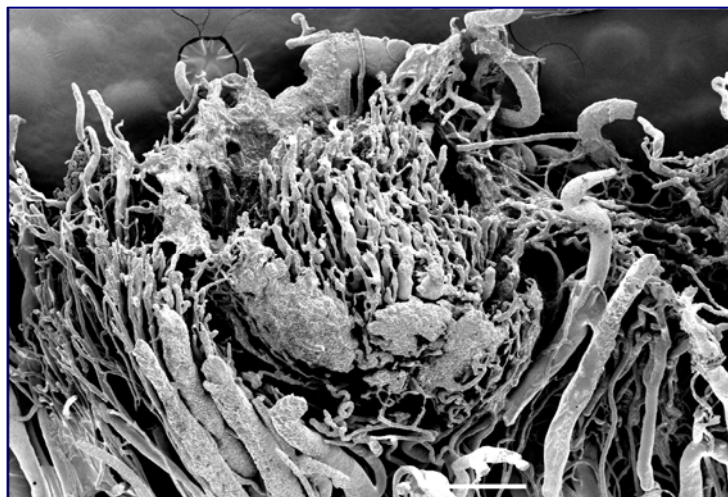


**Fig.165 - Pormenor do corno uterino de rato Wistar em fase inicial (8 dias) de gravidez**, demonstrando um embrião nidificado (assinalado a vermelho), observado após injeção vascular de *Micropaque®*, diafanização e fotografia à lupa, sob transiluminação. (30x).

<sup>406</sup> Correspondente, no rato *Wistar*, ao final do 1º trimestre da gravidez que, no rato, dura 21 dias.

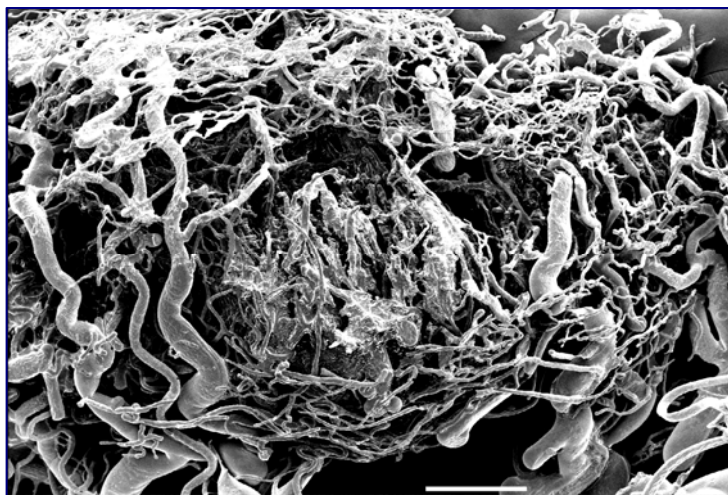


Para observação em microscopia electrónica de varrimento, torna-se necessária a regulação criteriosa do processo de corrosão, de modo a permitir a identificação dos focos de nidacão dos embriões, uma vez que não possuem ainda organização vascular própria (Fig. 166).



**Fig.166- Rede capilar de um foco de nidacão embrionária**, observado após injeccção arterial de *Mercox*® de rato *Wistar* no 7º dia de gravidez, após corrosão incompleta do tecido orgânico e observação em microscopia electrónica de varrimento (35x; barra - 500µm)

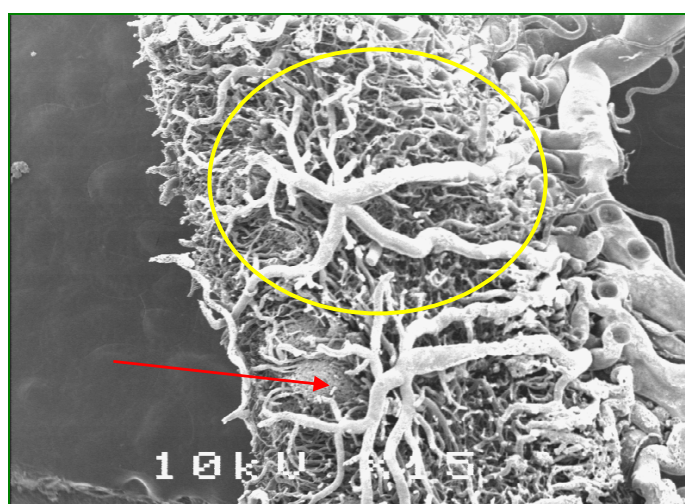
Com base nestas imagens, conseguimos agora identificar o arranjo angio-arquitectónico das fases iniciais do desenvolvimento placentário (Fig. 167).



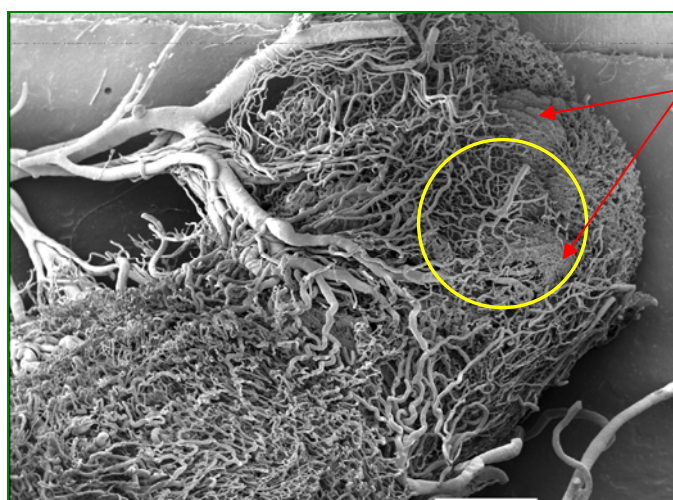
**Fig.167- Rede capilar de um foco de nidacão embrionária**, observado após injeccção arterial de *Mercox*® de uma fêmea de rato *Wistar* no 8º dia de gravidez, após corrosão incompleta do tecido orgânico e observação em microscopia electrónica de varrimento (35x; barra-500µm)

Uma vez detectados os sinais de adaptação vascular uterina a estes focos de nidacão embrionária, procedemos à minuciosa re-observação de todos os espécimes preparados para observação em microscopia electrónica de varrimento, aí procurando definir os sinais mais precoces da adaptação da rede vascular uterina ao estado de gravidez.

O aspecto mais característico, sistematicamente observado na proximidade imediata dos focos de implantação embrionária, é o desenvolvimento de extensas ramificações estreladas dos vasos miometriais, irradiando esses ramos em torno dos pontos de nidacão, desde os primeiros dias de gravidez. (Figs. 168; 169)

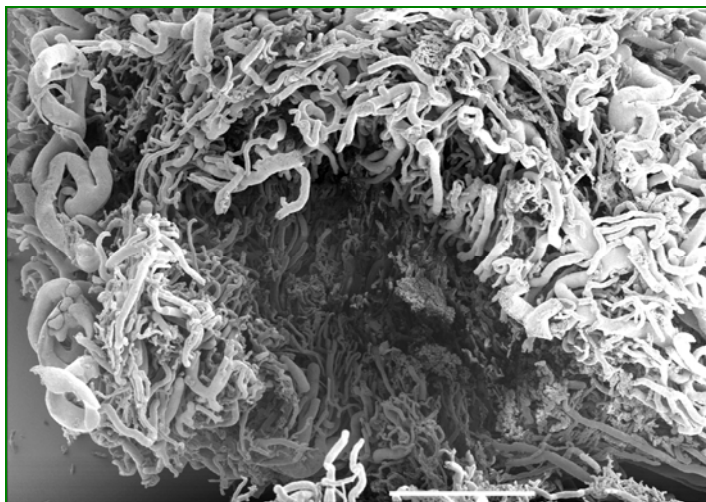


**Fig. 168 – Rede vascular do corno uterino de rato Wistar primigesta adolescente**, evidenciando um foco de nidacão, observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeccão arterial de *Mercox*® e corrosão do parênquima (15x)



**Fig.169 – Rede vascular do corno uterino de rato Wistar primigesta adolescente**, evidenciando dois focos de nidacão, com um dia de evolução, observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeccão arterial de *Mercox*® e corrosão do parênquima (15x; barra – 1mm)

Completámos esta tarefa com a observação da rede capilar disposta em torno dos focos de nidacção embrionária submetidos a corrosão do parênquima. (Fig. 170)

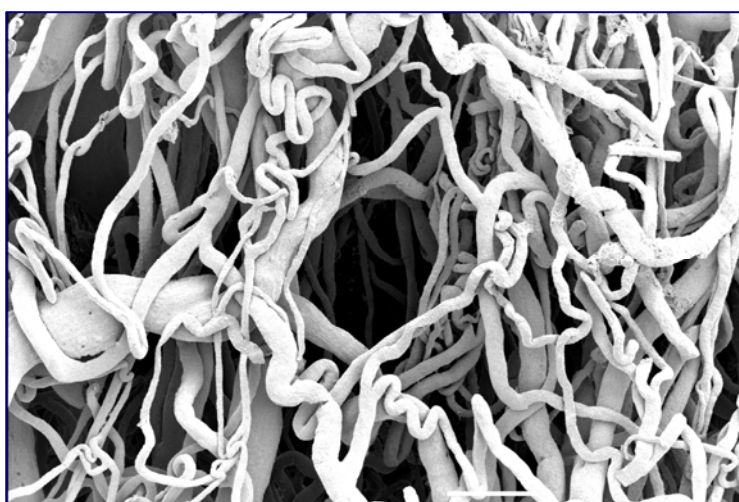


**Fig.170 – Rede capilar endometrial de rato *Wistar* em torno de foco de nidacção embrionária com 4 dias de evolução**, observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeccção arterial de *Mercox*® e corrosão do parênquima (50x; barra - 500µm)

### **2.3.2.5.- MULTIPARIDADE E ENVELHECIMENTO:**

Nas idades em que a maioria dos processos vitais regridem, as imagens do endométrio aproximam-se um pouco das que observámos em úteros infantis.

Tal como nos casos de úteros de jovens fêmeas em fase de lactação, as redes capilares do endométrio das múltiparas envelhecidas<sup>407</sup> apresentam, de novo, aspectos de "*empobrecimento vascular*", por significativa redução do número de ansas capilares (Fig. 171):

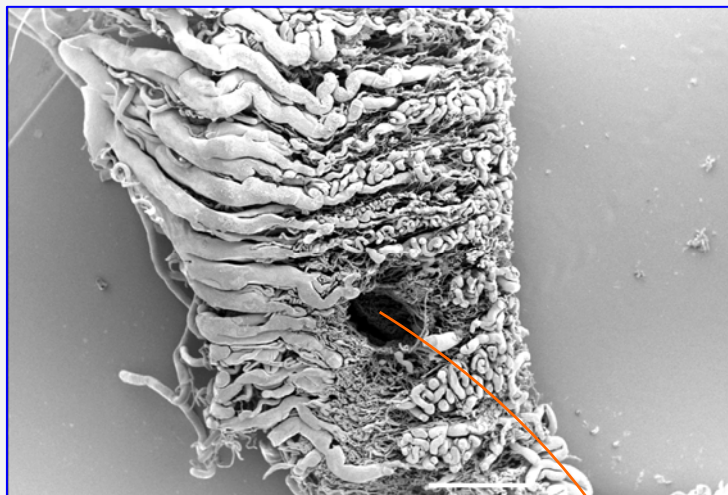


**Fig.171 - Rede capilar do endométrio de múltipara Wistar, com 3 anos de idade, após injeção arterial de Mercor®, corrosão, metalização e observação microscópica (150x; barra - 100µm)**

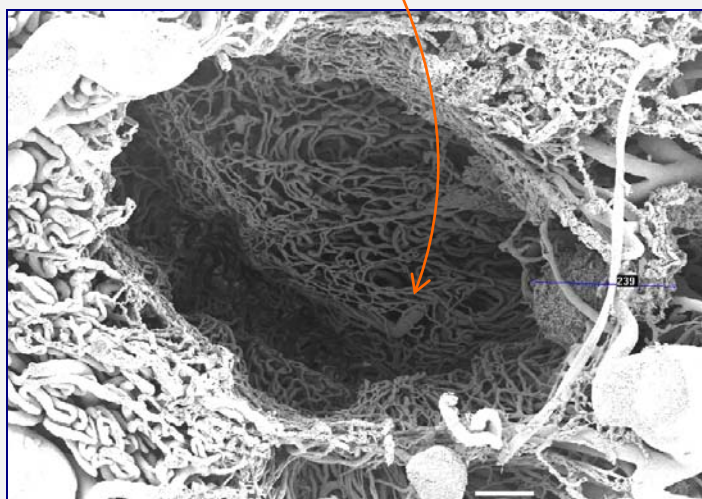
Na maioria dos casos estudados, observam-se a nível parenquimatoso, alguns pequenos focos de vacuidade vascular que parecem corresponder a FIBROMIOMAS uterinos, detectados na espécie estudada com a mesma frequência que no caso humano. (Figs. 172 e 173).

<sup>407</sup> Uma vez que a esperança de vida do rato Wistar não ultrapassa, em média, os 3 anos de idade, considerámos nos presentes trabalhos, como idosas envelhecidas, as fêmeas múltiparas com mais de 30 meses de idade. Este dado de observação está em consonância com os dados colhidos da literatura especializada, a este propósito, como por exemplo no Compêndio de Experimentação animal de van ZUTPHEN, *et al* (2006), por gentil indicação da Dra. Teresa Monteiro (Departamento de Farmacologia, FCM).





**Fig.172 - Rede vascular uterina de rato *Wistar* múltipara com 30 meses de idade**, após injeção arterial de *Mercox*®, corrosão, metalização e observação microscópica (150x – barra: 1mm)



**Fig.173 - Retículo capilar da camada basal do endométrio de rato *Wistar* múltipara de 2 anos, em torno de foco de vacuidade vascular, provavelmente correspondente a fibromioma**, observado em microscopia eletrônica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox*® e corrosão do parênquima (100x; barra - 100μm)

É interessante a comparação das imagens do retículo capilar envolvente dos focos de fibromiomas de múltiparas (Fig. 173), com as imagens que obtivemos da rede capilar envolvente dos focos de nidificação embrionária em úteros de animais mais jovens (Fig. 170, pg.232)<sup>408</sup>

<sup>408</sup> Com efeito, paradoxalmente, algumas das imagens mais representativas da morfologia tridimensional das diversas etapas do processo de angiogênese uterina foram colhidas de úteros do rato *Wistar* múltiparas idosas.

### **2.3.3– Administração experimental de compostos hormonais:**

Na tentativa de melhor demonstrar experimentalmente o substrato morfológico das alterações vasculares de adaptação às variações hormonais cíclicas do tecido uterino, elaborámos protocolo complementar de investigação, alargando o âmbito dos trabalhos à observação de úteros de rato *Wistar* preparados pelas mesmas técnicas, após administração de compostos hormonais de preparação comercial, tanto por via oral (Fig. 174) como por via parentérica.

Uma vez calculada a ponderação da diluição da dosagem terapêutica, necessária para adaptar a dosagem relativa dos compostos hormonais à massa corporal das fêmeas do rato *Wistar*, concebemos as três seguintes experiências:

#### **A) ADMINISTRAÇÃO DE ESTRADIOL:**

Em 13 nulíparas jovens saudáveis de rato *Wistar*:

- Administração per os de 2µgr/dia de *estradiol*<sup>409</sup>, durante 2 dias seguidos; anestesia, injeção arterial de *Micropaque*®, diafanização e observação em lupa estereoscópica, sob transiluminação – em 3 animais;
- Administração Intramuscular de 2µgr/dia de *estradiol*, durante 2 dias seguidos; anestesia, injeção arterial de *Micropaque*®, diafanização e observação em lupa estereoscópica, sob transiluminação – em 3 animais;
- Administração per os de 2µgr/dia de *estradiol*, durante 5 dias seguidos; anestesia, injeção arterial de *Mercox*®, dissecação, corrosão e observação em Microscópio Electrónico de Varrimento – em 3 animais;
- Administração Intramuscular de 2µgr/dia de *estradiol*, durante 5 dias seguidos; anestesia, injeção arterial de *Mercox*®, dissecação, corrosão e observação em Microscópio Electrónico de Varrimento – em 3 animais;
- Administração per os de 2µgr/dia de *estradiol*, durante 2 dias seguidos; acasalamento com macho, durante 24 horas; anestesia, injeção arterial de *Mercox*®, diafanização e observação em Microscópio Electrónico de Varrimento – em 1 animal;

---

<sup>409</sup> *Estrofem*®



#### B) ADMINISTRAÇÃO DE ANOVULATÓRIO ESTRO-PROGESTAGÊNICO:

Em 13 nulíparas jovens saudáveis de rato *Wistar*:

- Administração *per os* de 1µgr/dia de *Etinilestradiol+gestodeno*<sup>410</sup>, durante 1 dia; anestesia, injeção arterial de *Micropaque*®, diafanização e observação em lupa estereoscópica, sob transiluminação – em 2 animais;
- Administração *per os* de 2µgr/dia de *Etinilestradiol+gestodeno*, durante 2 dias seguidos; anestesia, injeção arterial de *Mercox*®, dissecação, corrosão e observação em Microscópio Electrónico de Varrimento – em 4 animais;
- Administração *per os* de 2µgr/dia de *Etinilestradiol+gestodeno*, durante 5 dias seguidos; anestesia, injeção arterial de *Mercox*®, dissecação, corrosão e observação em Microscópio Electrónico de Varrimento – em 4 animais;
- Administração *per os* de 2µgr/dia de *Etinilestradiol+gestodeno*, durante 7 dias seguidos; anestesia, injeção arterial de *Mercox*®, dissecação, corrosão e observação em Microscópio Electrónico de Varrimento – em 2 animais;
- Administração *per os* de 2µgr/dia de *Etinilestradiol+gestodeno*, durante 2 dias seguidos; acasalamento com macho, durante 24 horas; anestesia, injeção arterial de *Mercox*®, diafanização e observação em Microscópio Electrónico de Varrimento – em 1 animal;

#### C) ADMINISTRAÇÃO DE PROGESTERONA:

Em 7 fêmeas de rato *Wistar*, de idades variadas:

- Administração *per os* de 2µgr/dia de *progesterona*<sup>411</sup>, durante 2 dias seguidos, a 3 animais: (uma jovem adolescente nulípara de 2 meses, uma adulta nulípara de 24 meses, e uma múltipara de 36 meses);
- Administração *per os* de 2µgr/dia de *progesterona*, durante 7 dias seguidos a outros 3 animais;
- Administração *per os* de 2µgr/dia de *progesterona*, durante 7 dias seguidos e 5 dias de acasalamento, a um outro animal.

---

<sup>410</sup> *Minulet*®

<sup>411</sup> *Utrogestan*®



a



b

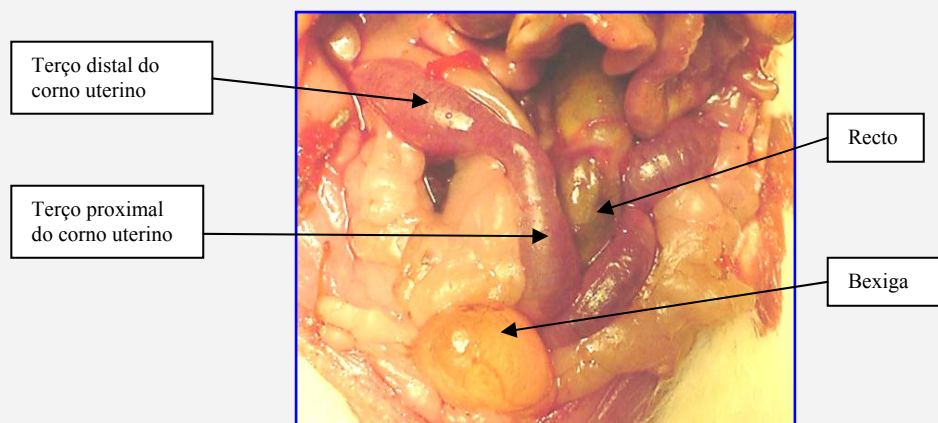
**Fig.174 - Aspectos metodológicos da administração *peros* de compostos hormonais ao rato Wistar:**

a) Sonda utilizada para administração de solutos

b) Procedimento

### 2.3.3.1- Observações após administração exógena de *Estradiol*:

Em termos macroscópicos, o mais flagrante resultado destas experiências foi a observação do extraordinário aumento de volume do útero, logo detectado por observação e palpação da pele do abdômen dos animais submetidos a administração exógena de estrogénios. (Figs. 175 e 176)



**Fig.175 - Aspecto macroscópico do útero de rato Wistar nulípara, observado *in situ*, por laparotomia, após administração de Estradiol.**



**Fig.176- Estudo comparativo** da rede arterial uterina de nulíparas de rato *Wistar*, com 3 meses de idade, preparados por diafanização, antes (A) e após (B) administração oral de *Estradiol®* durante dois dias.

Por observação microscópica, confirmámos, nos espécimes preparados por diafanização, para observação em lupa estereoscópica, o aspecto edemaciado dos cornos uterinos após exposição exógena ao estradiol.

A tumefacção foi sempre mais evidente a nível do terço distal, região uterina mais dependente do suprimento vascular ovárico. (Fig. 177)



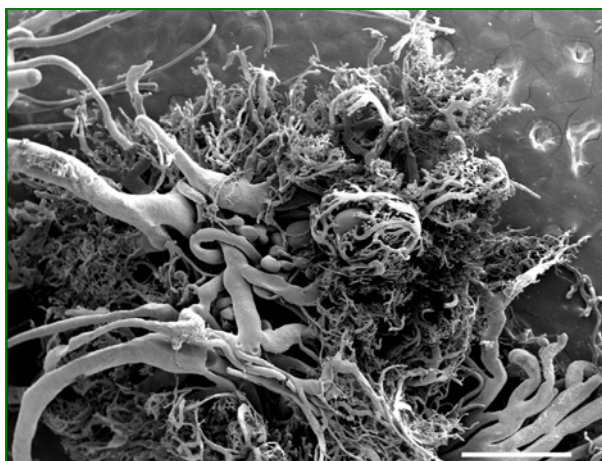
**Fig.177- Rede arterial do terço distal do corno uterino** de nulípara de rato *Wistar*, com 3 meses de idade, preparado por injeção vascular e diafanização, após administração oral de *Estradiol®* durante dois dias., observado em lupa estereoscópica, sob transiluminação com inclinação de 45°.

Porém, com o prolongamento da administração diária do preparado hormonal por 5 ou 7 dias, verificou-se progressiva readaptação do órgão ao estado de quiescência original, com o retomar da forma e volume normal do órgão.

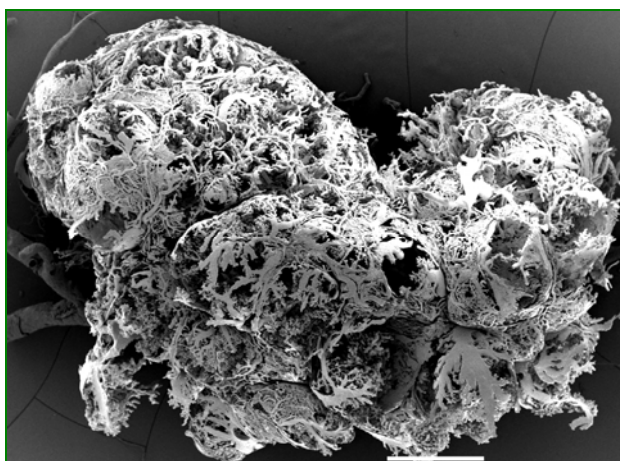
Por microscopia electrónica de varrimento, procedemos à cuidadosa análise do comportamento da rede capilar, procurando encontrar sinais de angiogénese capilar.

As imagens colhidas assemelham-se muito àsquelas obtidas por observação microscópica de úteros de animais em fase éstrica fisiológica, estudadas após aproximação entre 2 animais do sexo oposto, durante 24-48 horas, sendo igualmente indiferente em termos dos efeitos microcirculatórios, a via de administração do composto hormonal (*I.M.* ou *per os*).

Monitorizámos em todos os casos o efeito dos esteróides, por análise do estado dos folículos ováricos respectivos. (Figs. 178 e 179)



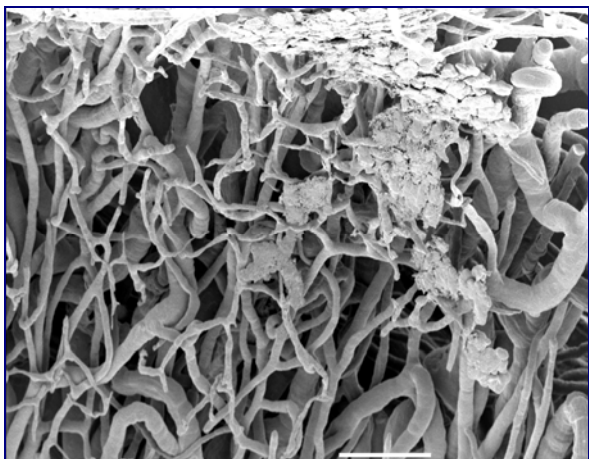
**Fig.178 – Rede vascular de ovário de rato Wistar em fase folicular fisiológica**, observado em microscopia electrónica de varrimento, após acasalamento durante 1 dia, injeção arterial de *Mercox®* e corrosão do parênquima (15x; barra – 1mm)



**Fig.179 – Rede vascular do ovário de rato Wistar em fase folicular iatrogénica**, observado em microscopia electrónica de varrimento, após administração *per os* de 1µg/dia de *Estradiol*, injeção arterial de *Mercox®* e corrosão do parênquima (15x; barra – 1 mm)

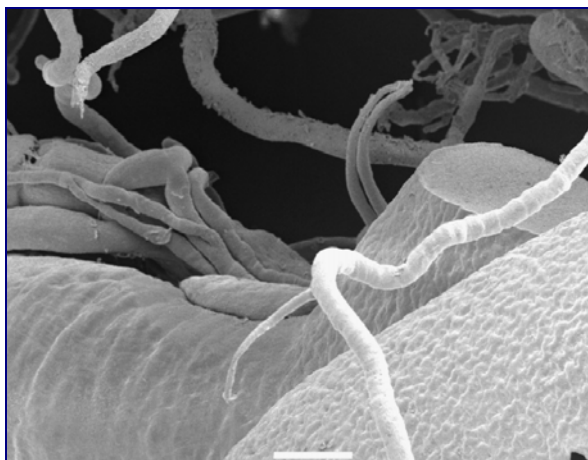
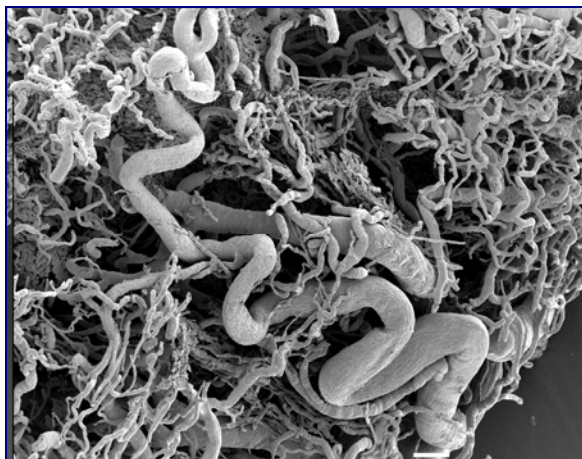
Algumas das imagens mais curiosas dos presentes trabalhos foram colhidas pelo varrimento sequencial das diversas camadas histológicas e vasculares do útero. (Figs. 180; 181; 182; 183)



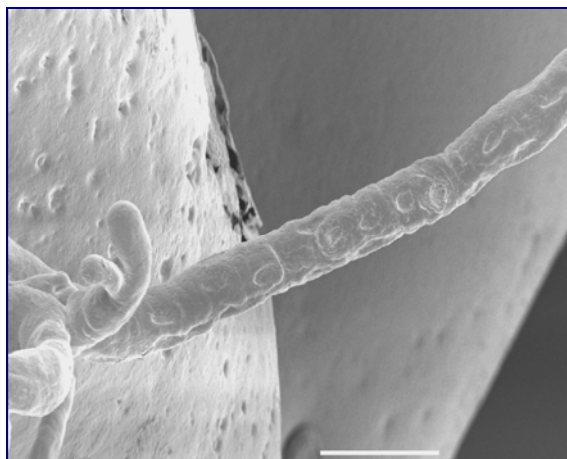


**Fig.180 – Rede vascular da porção periférica de corno uterino de rato *Wistar* em fase proliferativa iatrogénica**, após 2 dias de administração de Estradiol *per os*, mostrando riqueza em ansas capilares e tortuosidade vascular, observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão incompleta do parênquima (200x; barra - 100µm)

**Fig.181 – Rede vascular do corno uterino de rato *Wistar* em fase proliferativa iatrogénica**, após 2 dias de administração de Estradiol *I.M.*, demonstrando riqueza em ansas capilares e vasos espiralados, observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão do parênquima (75x; barra - 100µm)



**Fig.182 – Relação artério-venosa miometrial de rato *Wistar* em fase proliferativa iatrogénica**, após 2 dias de administração de Estradiol *I.M.*, observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão do parênquima (100x; barra - 100 µm)



**Fig.183 – Pormenor da vascularização do miométrio de rato *Wistar* em fase proliferativa iatrogénica**, mostrando característica porosidade do endotélio venoso e irregularidade endotelial capilar, observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de *Mercox®* e corrosão do parênquima (500x; barra – 50 µm)

### 2.3.3.2-Observações após administração exógena de estro-progestagenos

Conscientes da difícil extrapolação de resultados clínicos, perante a inexistência de ciclos hormonais ováricos nestes animais, pareceu-nos interessante o campo de observação oferecido por esta experiência, por nos facultar a análise dos efeitos vasculares e micro-angiológicos da administração de contraceptivos nos seus próprios órgãos-alvo, uma vez que a vasta literatura mundial existente a este respeito, se tem vocacionado essencialmente ao estudo dos efeitos sistêmicos.

Adaptámos a dosagem do anovulatório *Etinilestradiol+gestodeno*<sup>412</sup>, pela mesma diluição da dose relativa de *estradiol*<sup>413</sup> de cada comprimido de contraceptivo oral, preparado para administração humana.

Analisámos os resultados sequencialmente, em 12 animais: após 1 dia de administração *per os*, em 2 animais; após 2 dias, em 4 animais; após 5 dias, em 4 animais; e após 7 dias, em 2 animais.

Em termos da observação macroscópica do órgão, foi com alguma perplexidade que verificámos que os efeitos iniciais da administração exógena oral da associação de estrogénio e progesterona se assemelhavam um pouco aos da administração de estradiol puro, observando-se aumento de volume do órgão, acompanhado de edema e engorgitamento vascular, sobretudo do território venoso e nas regiões mais distante dos ovários. (Fig. 184)<sup>414</sup>



**Fig.184 – Útero de rato Wistar após administração oral de *Etinilestradiol+Gestodeno*, observado após injeção arterial de *Mercorx*®, dissecação e imersão em hidróxido de potássio.**

<sup>412</sup> MINULET®

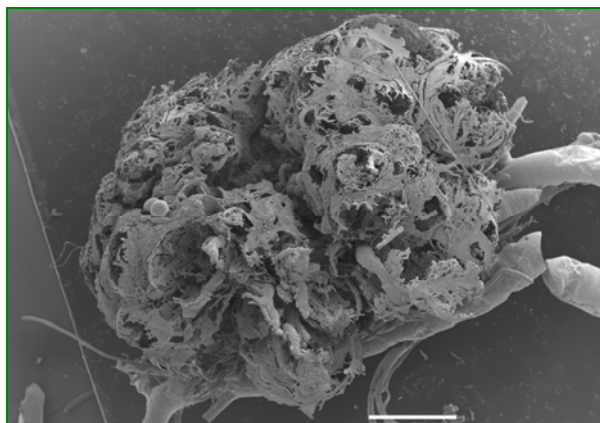
<sup>413</sup> 1µgr/dia

<sup>414</sup> Em 1987, também KB KARIM tinha verificado na espécie de morcegos *Rhinopoma hardwickei hardwickei*, haver um gradiente linear na resposta progestacional do útero, sendo as regiões craniais mais responsivas e as regiões mais caudais as menos responsivas.

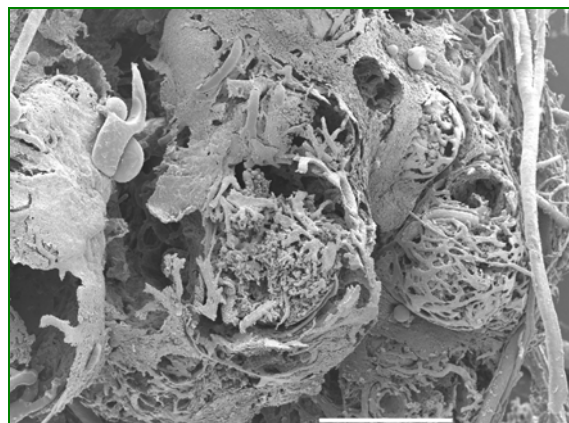


A exemplo do sucedido com a administração de estradiol puro, os principais efeitos observam-se nos primeiros dias de medicação, verificando-se subsequentemente uma gradual adaptação do tecido ao teor hormonal administrado, provavelmente por repleção dos receptores.

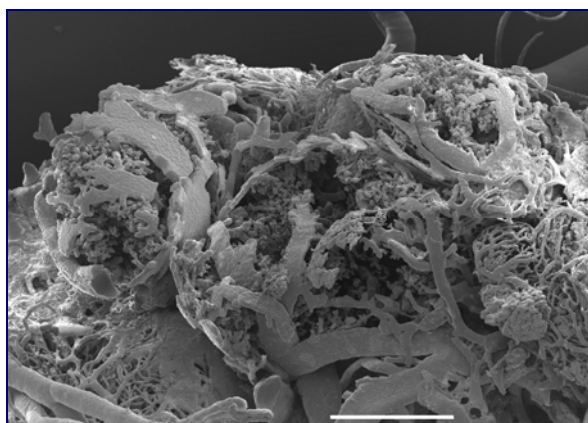
A observação microscópica dos ovários dos animais submetidos a esta experiência acresce novo elemento de interesse para análise, uma vez que a observação dos folículos ováricos nos parece ainda revelar sinais da potencialidade ovulatória, sobretudo nos animais expostos a maior duração do tratamento. (Figs. 185; 186 e 187)



**Fig.185 – Microvascularização do ovário de rato *Wistar***, após administração oral de *Etinil-estradiol+gestodeno*, durante 1 dia, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (15x; barra – 1mm)



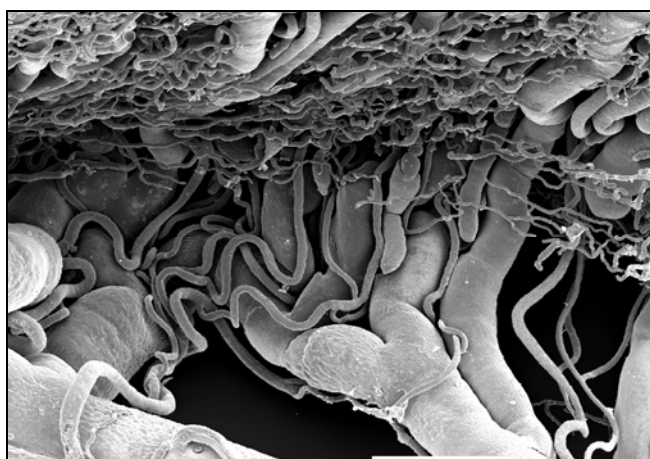
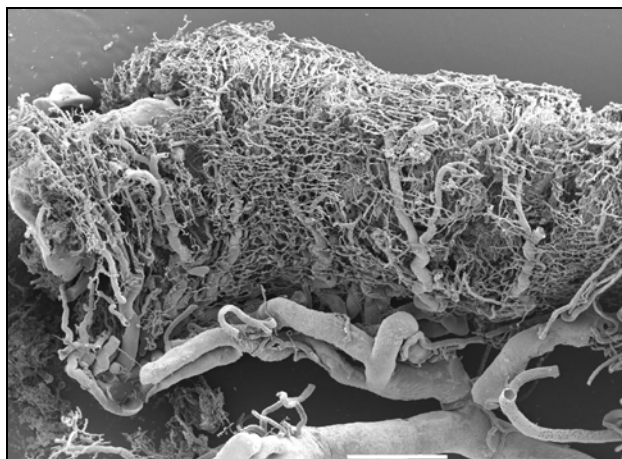
**Fig.186 – Folículos ováricos de rato *Wistar***, após administração oral de *Etinil-estradiol+gestodeno*, por 1 dia, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão incompleta e observação em microscopia electrónica de varrimento (50x; barra – 500µm)



**Fig.187 – Folículos ováricos de rato *Wistar***, após administração oral de *Etinilestradiol+gestodeno*, durante 5 dias, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (50x; barra – 500µm)

A análise atenta dos resultados da observação microscópica dos espécimes desta experiência conduz-nos à verificação de que os principais efeitos da administração de contraceptivos se verificam a nível das veias uterinas, exibindo os espécimes em microscopia electrónica de varrimento, marcada exuberância do componente venoso miometrial (Figs. 188 e 189).

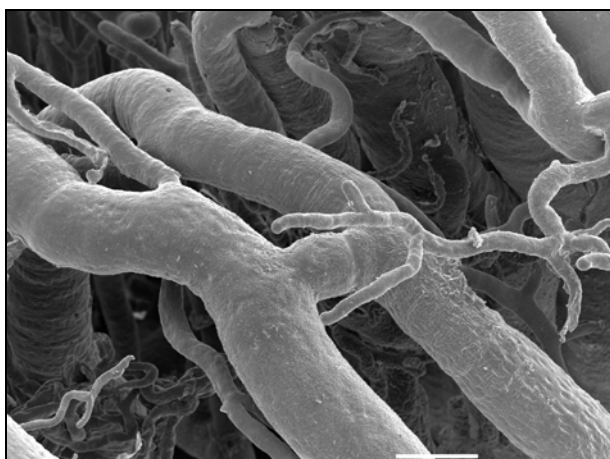
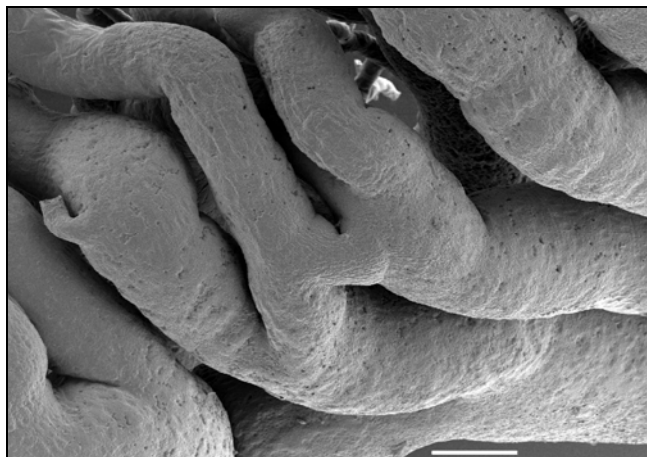
**Fig.188 – Rede vascular do corno uterino esq. de rato *Wistar***, observada em microscopia electrónica de varrimento, após administração oral de *Etinil-estradiol+gestodeno*, durante 1 dia, injeção arterial de *Mercorx®*, corrosão. (15x; barra – 1mm)



**Fig.189 – Rede vascular miometrial de rato *Wistar***, observada em microscopia electrónica de varrimento após administração oral de *Etinil-estradiol+gestodeno*, durante 1 dia, injeção arterial de *Mercorx®* e corrosão. (50x; barra - 500µm)

Um dos aspectos que nos chamou a atenção, na observação das veias destes animais, foi o da grande frequência com que se detecta a existência de *pontes anastomóticas transversais* entre duas veias miometriais adjacentes, sobretudo nos espécimes submetidos a tratamentos mais prolongados. (Figs. 190 e 191)

**Fig.190 – Anastomoses intervenosas na túnica basal do endométrio de rato *Wistar***, por observação em microscopia electrónica de varrimento, após administração oral de *Etinilestradiol+gestodeno*, durante 5 dias; injeção arterial de *Mercor*® e corrosão (150x; barra - 100 µm)



**Fig.191 – Anastomose transversal intervenosa no miométrio de rato *Wistar***, após administração oral de *Etinilestradiol+gestodeno*, durante 5 dias; injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (150x; barra - 100 µm)

Este dado de observação constituiu um achado persistente em todas as fases da administração do composto de associação de estrogénios e progesterona e, apesar de termos detectado a existência deste tipo de anastomoses transversais, em outros espécimes de útero de rato *Wistar* em fase quiescente, consideramo-lo um achado característico do tratamento prolongado com contraceptivos orais, pela extraordinária frequência com que o observamos.

Os trabalhos de R.W. NOYES indicam-nos que a administração exógena de estrogénios produz uma marcada modulação das características morfométricas do tecido, da estrutura glandular, do estado mitótico das células glandulares, e da produção de muco luminal glandular.<sup>415</sup> Estão descritos critérios genéticos de classificação das fases do ciclo endometrial, aplicáveis ao estudo do endométrio exposto à administração exógena de estradiol.<sup>416</sup> Não encontramos, porém, referência às alterações vasculares.

<sup>415</sup> RW NOYES *et al*, 1950

<sup>416</sup> AP PONNAMPALAM *et al*, 2004

### 2.3.3.3- Observações após administração exógena de *progesterona*:

Pareceu-nos ainda importante completar os resultados das duas anteriores experiências, pela análise dos efeitos vasculares e micro-angiológicos da administração de progesterona nos seus próprios órgãos-alvo.

Adaptámos a dosagem da *progesterona*<sup>417</sup> administrada, por adaptação da posologia terapêutica indicada na literatura<sup>418</sup>, ao peso do rato *Wistar* adulto.

Analisámos os resultados sequencialmente, em 7 animais:

- após 2 dias de administração *per os*, em 3 animais (uma jovem adolescente nulípara de 2 meses, uma adulta nulípara de 24 meses, e uma múltípara de 36 meses);
- após 5 dias de administração *per os*, em outros 3 animais;
- após 7 dias de administração e 5 dias de acasalamento, num outro animal.

Num dos espécimes submetidos a 2 dias de administração *per os*, de progesterona, o útero foi observado *in situ*, dissecado e fixado em formaldeído e preparado pela técnica de *diafanização*, para observação e fotografia em lupa estereoscópica. (Fig. 192)



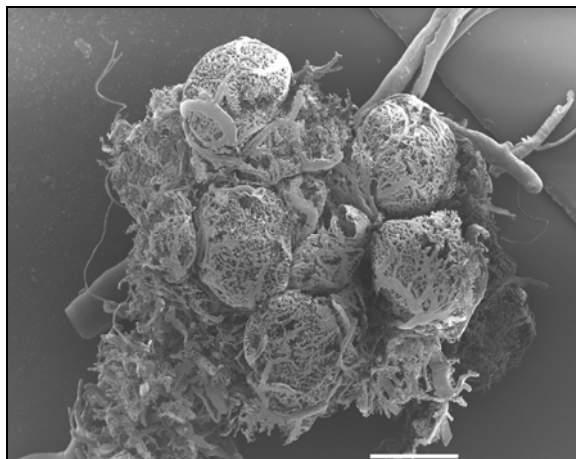
**Fig.192 – Útero de rato *Wistar* observado após administração oral de *progesterona*, dissecção e imersão em formaldeído.**

<sup>417</sup> *UTROGESTAN®* (progesterona micronizada para administração oral ou vaginal)

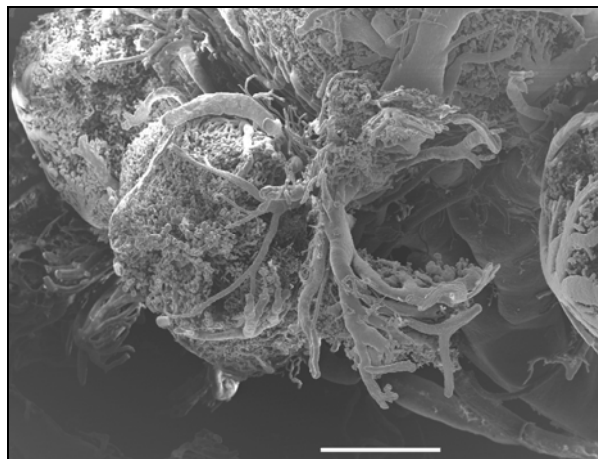
<sup>418</sup> 100-200 mg/dia, para um peso médio de 60 kg; 2µgr/dia, para um peso médio de 300 gr.



Os folículos ovários dos animais submetidos a administração exógena de progesterona em doses terapêuticas apresentam franca capacidade ovulatória, independentemente da duração do tratamento (Figs. 193; 194)

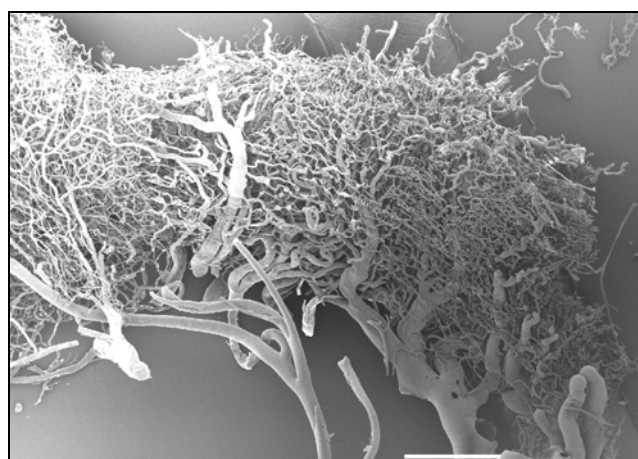


**Fig.193 – Folículos ovários de rato Wistar**, após administração oral de *progesterona*, durante 5 dias, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (15x; barra – 1mm)



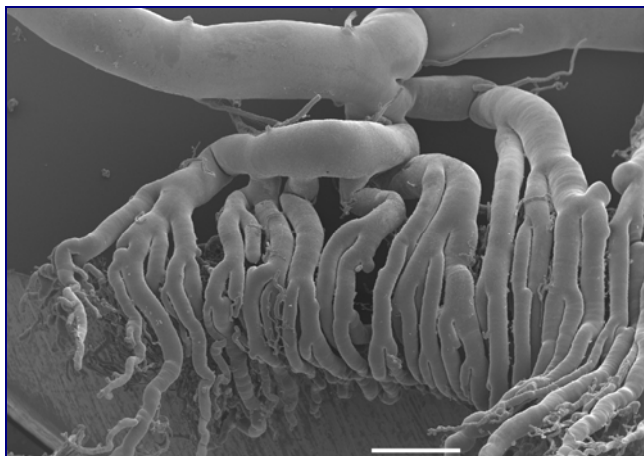
**Fig.194 – Folículos ovários de rato Wistar**, após administração oral de *progesterona*, durante 2 dias, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (50x; barra – 500µm)

Em primeira análise, não se observam, por varrimento ultra-microscópico da rede vascular uterina submetida a administração de progesterona, diferenças significativas em relação às observações efectuadas em nulíparas em fase secretora ou quiescente, do ciclo hormonal. (Fig. 195)



**Fig.195 – Rede vascular uterina de rato Wistar**, após administração oral de *progesterona*, durante 2 dias, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (15x; barra – 1 mm)

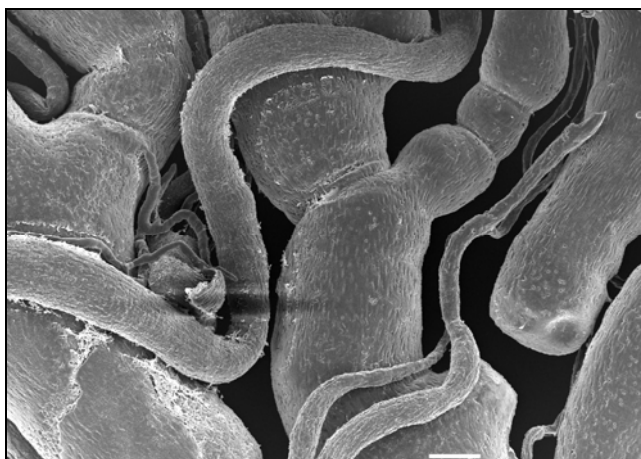
Porém, a observação atenta dos espécimes submetidos a tratamento hormonal mais prolongado revela nítida variação, por aumento proporcional do calibre do componente venoso, lembrando as observações anteriormente efectuadas em úteros de múltiparas idosas (Fig. 196).



**Fig.196 – Rede vascular de corno uterino de rato Wistar**, após administração oral de *progesterona*, durante 5 dias, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (15x; barra – 1 mm)

Comparativamente com as observações microscópicas efectuadas após administração da associação de *Etinilestradiol*+*Gestodeno*, não observámos, nestes casos de administração de progesterona pura, o aparecimento de "pontes anastomóticas" intervenosas, verificadas com extraordinária regularidade no primeiro caso.

A dilatação venosa verificada em todos estes espécimes, mesmo nos espécimes submetidos a maior duração de tratamento, evidencia bem os já previsíveis efeitos de *diminuição da relação proporcional entre artérias e veias*, por aumento do calibre venoso, sendo mais facilmente evidenciáveis os aspectos de *dilatações ampulares*, frequentemente descritas pelos anatomistas clássicos (Fig.197).



**Fig.197 – Rede vascular do corno uterino de rato Wistar**, após administração oral de *progesterona*, durante 5 dias, injeção arterial de *Mercor*®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (100x; barra – 100 µm)



### **Acasalamento após administração exógena de compostos hormonais:**

Completámos as três experiências de administração exógena de compostos hormonais pela observação do resultado do acasalamento das fêmeas após 5 dias de administração oral de *estradiol*, por um lado, e após 7 dias de administração oral de *Etinilestradiol*+*Gestodeno*®, por outro lado.

Em qualquer dos casos, nenhum dos animais exibiu sinais de gravidez, por observação em microscopia electrónica de varrimento, 7 dias após convívio diário com macho da mesma estirpe.

Colocamos a hipótese de que o aroma inerente à administração de preparados farmacológicos hormonais de uso corrente em seres humanos, e da manipulação diária dos animais para administração dos preparados possa ter interferido com o efeito das feromonas e não alargámos este passo experimental a maior número de animais, por nos parecer já ultrapassar o âmbito dos presentes trabalhos.



*SHEELA-NA-GIG* - Deusa celta de protecção da fertilidade, cc.850 a.C.

### **3- SÍNTESE E CRÍTICA DOS RESULTADOS:**

#### **3.1 – Materiais e métodos:**

Optámos, ao longo dos presentes trabalhos, pela máxima simplicidade de técnicas, parâmetros de estudo e metodologia de exposição das observações.

Chegado o momento da síntese e análise crítica dessas observações, propomos, nas seguintes páginas, a análise conjunta, globalizante, de todos os casos observados.

Tendo como objectivo primário da investigação, o estabelecimento de normas descritivas básicas da angioarquitectura uterina, demonstram-se de extrema utilidade três técnicas de estudo elementares, acessíveis no Laboratório de Anatomia Experimental do Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa:

- Dissecção e *Injecção-Corrosão-Fluorescência*, para estudo dos aspectos macroscópicos da vascularização do órgão;
- *Injecção-Diafanização* e observação em *lupa estereoscópica*, para estudo da angioarquitectura e estratificação vascular;
- *Injecção-Corrosão* e observação em *microscopia electrónica de varrimento*, para análise da angiormorfologia microscópica.

À medida que fomos obtendo os primeiros resultados, fomos aperfeiçoando as técnicas por adaptação ao caso específico da angiormorfologia uterina, adaptando-as igualmente aos casos particulares do útero humano e do animal de experimentação.

Uma vez aperfeiçoada a técnica da diafanização, por modificação criteriosa das percentagens dos componentes do líquido de Spalteholtz, procedemos a secções seriadas dos espécimes injectados e, perante os bons resultados obtidos por observação em lupa estereoscópica e fotografia, considerámos dispensável para análise dos resultados, o estudo radiográfico dos espécimes. Temos, porém, a garantia de ter injectado todos os espécimes preparados para diafanização com material rádiopaco, o que

nos permite acesso ulterior para *observação radiológica*, em caso de necessidade ou de esclarecimento de dúvidas<sup>419</sup>.

Contrariamente às primeiras previsões de dificuldade de obtenção de espécimes humanos, e perante aturada multiplicidade de pedidos, foi possível preparar um número aceitável de úteros humanos para validação das presentes investigações.

Não sabendo porém, de antemão, se conseguiríamos coleccionar o número adequado de órgãos para estudo, fomos optando, desde a primeira preparação, pela optimização de recursos, o que nos levou na maioria dos casos, a aplicar mais de uma técnica de estudo a cada órgão humano, mesmo que, em primeira análise, nos parecessem incompatíveis em simultâneo. Na maioria dos úteros preparados para diafanização, por injeção arterial de *Micropaque*® com adição de corante, complementámos o trabalho pela injeção do restante pedículo arterial com *Perspex Tensol*® com adição de pigmentos fluorescentes<sup>420</sup>.

Tratando-se de duas substâncias não miscíveis, verificámos com agrado que a inovação técnica foi proveitosa, uma vez que a injeção arterial de metacrilatos em fase de "catalisação" (após adição do componente B ao componente A) serviu de veículo impulsionador do primeiro gel administrado, melhorando assim a impregnação de toda a rede capilar.

Por outro lado, pela análise dos espécimes em lupa estereoscópica, verificámos ter obtido, nalguns casos, resultados sobreponíveis aos da *técnica de "duplo-contraste"* (tão útil em Imagiologia), pela injeção de toda a coluna de ar retida no cateter vascular. Este artefacto técnico foi aproveitado para demonstração das anastomoses artério-venosas nos espécimes diafanizados. (Figs.95 e 96)

---

<sup>419</sup> Por análise de trabalhos anteriores, como os de FAHRER-BROWN (1970, 1971), baseados em estudos microangiográficos, comparando com as nossas próprias imagens de observação directa por diafanização, verificamos serem mais esclarecedoras as imagens da nossa série.

<sup>420</sup> As duas técnicas deveriam, em primeira análise, ser consideradas como incompatíveis, uma vez que a solidificação dos moldes preparados por injeção arterial de gel com *Micropaque* implica arrefecimento por refrigeração, e a solidificação dos moldes preparados por injeção de *Perspex* é usualmente acelerada por aquecimento em estufa própria. A solução encontrada foi a de deixar solidificar os moldes à temperatura ambiente, durante 24 horas, prolongando assim um pouco o tempo de espera para completar os restantes procedimentos técnicos de preparação dos moldes arteriais, por diafanização, ou por corrosão.

### **3.2 – Angio-arquitectura uterina:**

Estudámos, entre Junho e Dezembro de 2007, todos os úteros disponibilizados para esse fim, pelo Serviço de Tanatologia de Lisboa do Instituto de Medicina Legal, num total de 25 espécimes<sup>421</sup>.

O trabalho experimental foi efectuado em 154 animais de experiência<sup>422</sup>, tendo a escolha recaído sobre o rato *Wistar*, em que completámos o trabalho de definição dos padrões de angio-arquitectura uterina normal em microscopia electrónica de varrimento, pela análise das modificações a que se encontra sujeita a vascularização uterina, ao longo da vida, e perante as variações hormonais cíclicas do órgão.

Analisámos, sequencialmente, no maior número de espécimes possível, três aspectos fundamentais para a caracterização da arquitectura vascular uterina:

- 1) A origem da artéria uterina e a anastomose com a artéria ovárica;
- 2) O padrão de estratificação vascular uterina;
- 3) As principais características da microvascularização uterina.

#### **3.2.1- Origem da artéria uterina:**

- Por dissecação, observação e fotografia, analisámos o padrão de ramificação da artéria ilíaca interna;
- Por injeção aórtica de *Perspex-Tensol 70®* com adição de pigmentos fluorescentes e laqueação selectiva de ramos arteriais não-dirigidos ao útero, obtivemos moldes plásticos de corrosão-fluorescência da ramificação terminal da aorta abdominal e das artérias ilíacas internas;
- Por injeção aórtica de *Perspex-Tensol 70®* com adição de pigmentos fluorescentes diferentes, obtivemos moldes plásticos de corrosão-fluorescência das artérias uterinas (direita e esquerda); das artérias

---

<sup>421</sup> 50 artérias uterinas.

<sup>422</sup> Incluindo o necessário estudo comparativo em diversas espécies, para escolha do animal de experiência, para melhor definição do protocolo de experimentação animal.

vaginais (direita e esquerda) e das artérias ováricas (direita e esquerda), caracterizando com atenção os pontos anastomóticos, bem delineados pela intercepção das diferentes colorações.

Para comparação com os dados colhidos de revisão bibliográfica, elaborámos a seguinte tabela comparativa dos resultados:

<b>Autor</b>	<b>data</b>	<b>casuística</b>	<b>técnica</b>	<b>Tipo I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
JASTSCHINSKY	1891		DISSEC				
PARSONS & KEITH	1897	18	DISSEC				
ADACHI	1925		DISSEC	+	+	+	+
BRAITHWAITE	1952	169	DISSEC	58,5%	22,5%		3,6%
JAGIELSKI	1997	64	ANGIOGR				
YAMAKI	1998	645	ANGIOGR	46,8%			
PELAGE	1999	394	ANGIOGR				
WORTHINGTON-KIRSCH	2000	25	ANGIOGR				
GOMEZ-JORGE	2003	514	ANGIOGR				
HOLUB	2005	100	ANGIOGR	30,8%	23,4%	45,6%	19%
BETTENCOURT PIRES	2007	50	DISSEC + I.C.F.*				

\* I.C.F. – pela técnica de *Injecção-Corrosão-Fluorescência*, simulámos no nosso estudo, os procedimentos técnicos dos estudos angiográficos acima referidos, completando as observações com a análise de disseções da ramificação da artéria ilíaca interna, sempre que possível.

<b>Autor</b>	<b>data</b>	<b>casuística</b>	<b>técnica</b>	<b>Ramo 1<sup>ário</sup></b>	<b>Ramo 2<sup>ário</sup></b>	<b>Ramo 3<sup>ário</sup></b>	<b>Não-definido</b>
JASTSCHINSKY	1891		DISSEC				
PARSONS & KEITH	1897	18	DISSEC	50%	16,9%		
ADACHI	1925		DISSEC				
BRAITHWAITE	1952	169	DISSEC				
JAGIELSKI	1997	64	ANGIOGR		42/64		
YAMAKI	1998	645	ANGIOGR	-	-	80%	22/64
PELAGE	1999	394	ANGIOGR			100%	
WORTHINGTON-KIRSCH	2000	25	ANGIOGR	2/25		23/25	
GOMEZ-JORGE	2003	514	ANGIOGR		45%	12%	51%
HOLUB	2005	100	ANGIOGR				
BETTENCOURT PIRES	2007	50	DISSEC + I.C.F.*	1/40	15/40	20/40	4/40

Não efectuámos estudo semelhante no animal de experiência seleccionado (rato *Wistar*), pelo facto de não encontrarmos nesse trabalho qualquer aplicação prática, nomeadamente por exemplo, para o treino prático das técnicas de embolização arterial uterina<sup>423</sup>.

<sup>423</sup> São geralmente utilizados, para esse fim, ovinos, animais de maior porte e cujas artérias ilíacas e uterina têm calibres mais semelhantes às dos humanos. (JP PELAGE, 2001 e 2002)

Interessou-nos, para efeitos do estudo comparativo e de validação do trabalho experimental, o facto de termos sistematicamente verificado, nos procedimentos de laparotomia e injeção arterial, que a origem da vascularização arterial se faz, também na fêmea do rato, por quatro pedículos arteriais, as duas artérias ováricas, ramos da aorta abdominal, e as duas artérias uterinas, sempre ramos das artérias ilíacas internas (tal como verificado pelas leituras dos trabalhos de E. CHATELAIN e P. WAREZ, 1987).

Considerámos com interesse os resultados da tentativa de definição de territórios vasculares a nível do útero, por injeção vascular selectiva de resinas plásticas com adição de pigmentos diferentes por cada um dos vasos. Os dados colhidos por revisão bibliográfica são indicativos da existência de numerosas anastomoses vasculares, impeditivas da real definição de territórios vasculares, tal como definidos por J.A. ESPERANÇA PINA a nível esplénico.<sup>424</sup> Teria importância a quantificação do contributo relativo dos fluxos vasculares a nível territorial ou regional<sup>425</sup>. Não concretizámos, porém, experimentalmente tal tarefa, uma vez que actualmente existem já disponíveis estudos quantitativos dos fluxos arteriais *in vivo*, não-invasivos, por recurso a marcadores<sup>426</sup>.

A aplicação clínica imediata da existência destas "regiões de predilecção arterial" reside no facto de as regiões mais distais do útero serem mais dependentes do fluxo da artéria ovárica, sendo por isso mesmo, mais imediatamente responsivas à influência das hormonas ováricas, como demonstramos, mais adiante, com o estudo seriado, de administração de compostos hormonais. (Fig. 172, pg. 239)

Encontramos outra explicação para esse facto nos estudos recentes da distribuição dos receptores hormonais que nos indicam localizações preferenciais para receptores endoteliais estrogénicos ou de progesterona, com distribuição desigual a nível mais proximal ou distal, no útero e com a

---

<sup>424</sup> ESPERANÇA PINA J.A. (1979)

<sup>425</sup> Utilizando, por exemplo, a técnica cine-angiográfica, tal como preconizada por D.PAIS

<sup>426</sup> R OTTENSEN (1980); R. CASEY *et al* (2000)



consequente repercussão na reactividade vascular aos estímulos hormonais de vasoconstrição e regulação regional do fluxo sanguíneo<sup>427</sup>.

Pela técnica de injeção-corrosão fluorescência, por adição selectiva de pigmentos diferentes, por via arterial e venosa, verificámos o predomínio quantitativo da dimensão do leito venoso, comparativamente com o leito arterial. Este procedimento foi igualmente útil, em termos da definição macroscópica das características morfológicas específicas dos ramos da artéria e da veia uterinas. (Figs. 139 e 140, pg. 218)

### **3.2.2- Estratificação vascular uterina:**

Por injeção arterial uterina de *Micropaque*® com adição de corantes diferentes para cada pedículo arterial, secções transversais ou longitudinais do órgão, diafanização e transiluminação, verificámos a sobreposição dos padrões de estratificação vascular e de estratificação histológica do órgão.

Em todos os casos, tanto nos úteros humanos como nos do animal de experiência, verificámos nítida delimitação da estratificação vascular. Esse facto facilitou a organização da exposição dos resultados, pelo que sistematizámos toda a sùmula das observações, organizando as imagens por túnica, tanto no caso humano como no do animal de experiência.

A estratificação histo-vascular permite igualmente a organização das ilações de correlação morfo-funcional dos vasos uterinos. Com efeito, de modo genérico, a estratificação histo-vascular faculta a hierarquia dos acontecimentos neuro-hormonais que regulam as modificações cíclicas da vascularização endometrial perante exposição a diversos climas hormonais.

### **3.2.3- Angio-arquitectura microscópica do útero:**

Por injeção arterial uterina de *Micropaque*® com adição de corantes diferentes para as artérias direita e esquerda, secções transversais ou longitudinais do órgão e diafanização, observámos e fotografámos em lupa

---

<sup>427</sup> PERROT-APPLANAT M, *et al* 1988

estereoscópica o padrão das redes capilares uterinas, com ampliações entre 10x e 50x;

Pequenas ampliações permitem-nos verificar os dados colhidos por revisão bibliográfica das descrições anatómicas clássicas, que nos indicam o modo de distribuição dos ramos de divisão da artéria uterina.

#### **a) TÚNICA MUSCULAR:**

Tanto no útero humano, como no de rato *Wistar*, verificámos como as artérias arqueadas, originadas da divisão dicotómica, em ramos ventral e dorsal, de cada ramo de divisão secundária da artéria uterina, originam por sua vez, a nível miometrial, as artérias radiárias.

Na camada média da túnica muscular da parede uterina, as artérias radiárias vão dando origem a colaterais, originados por irradiação transversal e distribuindo os seus ramos a todo o tecido circundante.

Em ambos os casos, e apesar de termos vocacionado as nossas observações basicamente ao estudo dos padrões arteriais, interessou-nos particularmente, a nível miometrial, a observação da superfície do endotélio venoso, pois aí detectamos marcas do que nos parece reflectir e condicionar a maioria dos acontecimentos detectados a nível arterial no endométrio.

Interessou-nos, nomeadamente, o sistemático achado, em ambas as espécies, de características marcas transversais, ou *impressões anelares*, imprimidas na superfície endotelial das veias miometriais pelas fibras musculares lisas circundantes, e que em tudo parecem corresponder à clássica descrição de ligaduras vivas feita por PINARD e citada por Léo TESTUT (1911)<sup>428</sup>.

Detectámos estas marcas transversais, sistematicamente, nas veias miometriais, tanto no caso humano, como no de rato *Wistar*, como observável nas Figs. 96 e 97, pg.194 (de úteros humanos) e na Fig. 125, pg.280 (de rato *Wistar*). As imagens obtidas por aumento do poder de

---

<sup>428</sup> "Ces anneaux musculaires, pour employer une expression de PINARD, sont comme des ligatures vivantes, ne gênant en rien, quand elles sont en état de repos, la circulation des sinus, mais susceptibles par leur contraction de fermer la voie à tout écoulement sanguin: c'est, du reste, le rôle qui leur est assigné, au moment de la délivrance." L.TESTUT, Anatomie Humaine, Livre X – Appareil Uro-génital, 1<sup>a</sup>Ed. pg.727

resolução em Microscopia Electrónica são de tal modo similares que, por vezes o observador mais atento ficará em dúvida de sobre qual das espécies se encontra em estudo.

O segundo aspecto resultante da observação mais atenta dos vasos miometriais, e susceptível de análise, deriva igualmente das observações de Léo Testut que, já no século XIX, referia que os vasos perdem, no miométrio, grande parte da sua parede, ficando reduzidos ao revestimento endotelial, o que faculta relações por proximidade, por um lado com as fibras musculares envolventes e por outro lado, com a parede dos outros vasos miometriais.

Sendo verdadeiras, como os dados actuais indicam, essas observações dos Anatomistas Franceses, tornam-se mais compreensíveis, em termos funcionais, as nossas observações referentes ao persistente achado de "*comunicações artério-venosas*", mais por proximidade parietal, do que por verdadeiras anastomoses, no sentido convencional do termo, anatomicamente definido, para que se verifiquem trocas moleculares entre os sistemas arterial e venoso, para a iniciação dos mecanismos de angiogénese. De novo, em ambas as espécies, seleccionámos imagens muito sugestivas destas ilações e muito semelhantes na observação ultramicroscópica (v. Fig.100, pg.196, de útero humano; e Fig.154, pg.226, de útero de rato *Wistar*)<sup>429</sup>.

A principal ilação, directamente consequente, suscitada por estas observações, consiste no conceito genérico de que a globalidade da interessante sucessão de modificações cíclicas do endométrio, em termos de angiogénese e apoptose, depende primordialmente, de modo hierarquizado, de outros tantos acontecimentos primeiramente situados a nível miometrial.

Assim se verifica que todo o tecido uterino, e primordialmente o componente vascular, participa nos fenómenos de descamação e regeneração cíclica do endométrio.

---

<sup>429</sup> Estas observações são coerentes com a maioria dos dados retirados dos estudos imunohistoquímicos actuais, como os diversos trabalhos de M. Perrot-Applanat, e do grupo de estudos do *INSERM* da Universidade de Paris, nos indicam.

A favor deste conceito, consideramos a selecção de imagens retratando as diversas etapas do fenómeno de angiogénese uterina, incluídas no capítulo de trabalho experimental (Figs. 155 a 157, pgs.227 a 230), tanto mais que, na sua maioria, foram colhidas a nível miometrial ou na camada basal do endométrio.

A segunda consequência morfológica imediata da perda de tûnicas da parede venosa é a transformação das veias miometriais em verdadeiros *seios vasculares*, com características dilatações ampulares, referidas pela maioria dos observadores.

Outro achado característico das observações dos vasos a nível miometrial, foi a frequente detecção de formações arredondadas, com disposição concêntrica dos vasos, em torno de focos avasculares de fibras musculares lisas, laminarmente dispostas. Tais imagens em tudo se assemelham às descrições de STEWART ou de WALOSHA<sup>430</sup>, relativas a *fibroleiomiomas* uterinos, e foram por nós detectadas, tanto em úteros humanos (Figs.103 e 104, pg.197), como nos de rato *Wistar* (Figs.171, pg.236), com uma frequência sensivelmente sobreponível àquela indicada por recentes estudos epidemiológicos.

**b)** Nas regiões de TRANSIÇÃO MIOMETRIO-ENDOMETRIAL, observámos, tal como referido em anteriores observações, uma brusca transição entre as zonas de mais rica vascularização para zonas de menor densidade vascular. Esse relativo empobrecimento em vasos deriva essencialmente da redução em número e calibre dos elementos venosos, que vinham ocupando a maior taxa percentual da massa miometrial. Aproveitámos esse facto para melhor analisar o comportamento das ramificações terminais das artérias radiárias, no momento de originarem a rede de artérias e arteríolas espiraladas endometriais. As artérias radiárias internas terminam por ramificações regularmente dispostas, lembrando-nos a estrutura metálica do chapéu-de-chuva, irradiando assim, de novo, as ramificações terminais às regiões circundantes, de tal modo que **nenhuma região endometrial foi, de facto, observada como avascular.**

---

<sup>430</sup> E.A.STEWART; R.A.NOWAK (1996); J.A. WALOCHA *et al* (2003)

Essa súbita redução da densidade vascular, assinalada por anatomistas dos séculos XVIII e XIX, corresponde a observações efectuadas com baixo poder de resolução microscópica, pelo que verificámos como proveitosas as observações efectuadas por recurso à microscopia electrónica de varrimento, tanto no endométrio humano, como no de rato *Wistar*, verificando que essa redução de densidade depende essencialmente da redução de calibre do componente venoso, a nível endometrial, desaparecendo o aspecto de seios venosos dilatados, e assumindo muitas vezes as veias endometriais aspectos helicínios, sobreponíveis aos da morfologia das artérias espiraladas.

**c)** Verificámos, na TÚNICA MUCOSA, a nítida divisão em duas camadas histológicas, a camada basal e a camada funcional, com sub-estratos funcionais específicos. Verificámos, de novo, tanto no caso humano, como no do animal de experiência, estratificação vascular sobreponível à estratificação histo-funcional.

A nível da camada basal do endométrio, em relação com o fundo das glândulas, intensifica-se o fenómeno da espiralização arterial, paralelamente a um relativo empobrecimento do componente venoso, por comparação com a exuberância do calibre dos seios venosos miometriais dilatados.

O componente dominante da camada funcional, em termos vasculares, é o da presença dos vasos espiralados, a par do componente glandular. Muitas considerações foram já tecidas acerca da *espiralização* arterial<sup>431</sup>.

Os trabalhos de imuno-histoquímica, efectuados por ABBERTON<sup>432</sup> indicam-nos que o grau de espiralização arterial da túnica mucosa do útero depende da composição relativa em  $\alpha$ -Actina das fibras musculares lisas da parede dos vasos. Verificámos, tal como estes autores, e tal como já enunciado por William HUNTER há mais de dois séculos, que a densidade e

---

<sup>431</sup> J.A. ESPERANÇA PINA (1979) refere que as artérias helicínias são geralmente observadas em órgãos submetidos a grandes variações de posição ou de volume, tais como o baço ou o útero, de modo a garantir estiramento sem rotura.

<sup>432</sup> ABBERTON *et al* (1996); ABBERTON *et al* (1999 Apr.); ABBERTON *et al* (1999 Dec.).

grau de espiralização arterial uterina aumentam nas idades férteis da vida e, nomeadamente, nas fases proliferativas do ciclo hormonal.

Observámos ainda, paradoxalmente, tal como enunciado por DEBIASI, a existência de espiralização vascular em todos os estratos da parede uterina, nomeadamente na túnica miometrial, a nível subseroso do fundo uterino (*v.* Fig.115, pg.203). Por outro lado, as nossas observações de úteros humanos de diversas faixas etárias, pela técnica da diafanização, conduzem-nos à suspeição, perante a extraordinária densidade em vasos espiralados do endométrio de alguns espécimes, de se, na realidade, alguns desses elementos vasculares espiralados não serão igualmente vénulas. (*v.* Fig.113, pg.202 e Fig.117, pg.204).

Mais uma vez, verifica-se grande similitude entre o útero humano (Fig.118, pg.204) e o útero de rato *Wistar* (Fig.151, pg.224), nas observações da vascularização da túnica funcional do endométrio.

A observação da extraordinária densidade em ansas capilares da camada funcional do endométrio de alguns espécimes uterinos humanos (*v.* Fig.101, pg.196), conduziu-nos em primeira análise, à hipótese de elaborar protocolo experimental de cálculo do número e densidade em ansas capilares e grau de espiralização dos vasos da camada funcional endometrial de animais de experiência, em diversas faixas etárias e consoante a exposição endógena ou exógena do útero a diversos teores hormonais.

No entanto, em última análise, observando os resultados obtidos por injeção vascular de úteros de rato *Wistar*, verifica-se que as diferenças existentes entre espécimes de cada uma dessas fases do ciclo são de tal modo evidentes, que a análise qualitativa dos resultados é suficientemente explícita para cumprir os primeiros objectivos traçados para o presente trabalho.

Por outro lado, do ponto de vista da aplicação clínica, existem actualmente diversas outras técnicas, mais acessíveis *in vivo*, e com utilidade prática para datar as fases do ciclo endometrial, como por exemplo a análise do muco cervical ou as análises anatomo-patológicas.





### **3.3 – Trabalho experimental:**

No caso específico do estudo da micro-angio-arquitectura uterina, afigurou-se-nos fundamental para os presentes trabalhos, a elaboração de um protocolo experimental, permitindo análise qualitativa dos padrões de variação da rede capilar endometrial quando submetida a diversos ambientes hormonais, tal como ocorre no ciclo menstrual feminino.

Para esse efeito, foi necessário recorrer ao estudo em animal de experiência compatível, após validação de estudo comparativo, pelas mesmas técnicas utilizadas para definição dos padrões de vascularização do útero humano.

Uma vez validado o protocolo de experimentação, pelos resultados positivos do estudo comparativo entre os padrões de vascularização do útero humano e do animal de experiência (*v. pgs.213-214*), o trabalho experimental foi inteiramente efectuado no rato *Wistar*.

A técnica de injeção-corrosão para obtenção de moldes vasculares e observação em microscopia electrónica de varrimento<sup>433</sup> permitiu melhor análise da angioarquitectura endometrial, com grandes ampliações, permitindo a observação das principais variações do padrão de micro-angio-arquitectura uterina.

Analisámos sucessivamente, as particularidades micro-angiológicas do útero de rato *Wistar* infantil; de adolescentes nulíparas em fase anéstrica e em fase éstrica; nas fases iniciais da gravidez; no caso da multiparidade e envelhecimento; completando o estudo pela observação do modo de adaptação da angio-arquitectura uterina à administração exógena de preparados hormonais comercializados no nosso País.

---

<sup>433</sup> ESPERANÇA PINA J.A. (1998 e 2007)

### **3.3.1- Útero infantil:**

A observação macroscópica do útero de lactentes de rato *Wistar* relembra-nos desde logo, a origem *Mülleriana* do útero humano. Com efeito, verifica-se frequentemente, nos animais mais jovens, com menos de 20 dias de idade, a falta de fusão mediana dos dois cornos uterinos (Fig.148, pg.222).

R.CONTAMIN e P.BERNARD<sup>434</sup> propuseram, em 1977, uma sistematização do aparelho genital feminino em quatro andares, de acordo com a evolução embrionária e com a organização metamérica do mesoblasto do embrião humano, fundamentando essa proposta com argumentos da anatomia vascular e da neurologia, completando esse trabalho com argumentos extraídos da patologia clínica ginecológica. As nossas observações do campo da filogenética sustentam essa teoria anatomo-clínica da Escola de Ginecologia de Grenoble.

A observação microscópica dos úteros infantis revela um endométrio ainda pobre em vasos espiralados, e cuja camada funcional é caracterizada pela escassez em ansas capilares, as quais se apresentam relativamente alongadas, provavelmente pelo rápido crescimento dos tecidos circundantes.

William HUNTER propunha que as artérias espiraladas se desenvolvessem apenas a partir da época da puberdade, em resultado do seu crescimento muito rápido paralelamente ao desenvolvimento, mais lento, do epitélio glandular. Chegando pelo seu rápido crescimento, à região luminal do órgão, e continuando a receber estímulos angiogénicos, adquirem o seu característico aspecto enroscado perante o crescimento paralelo mais lento do tecido epitelial envolvente.

---

<sup>434</sup> CONTAMIN R; BERNARD P; MINH ST; LEGER P. (1977)

### **3.3.2- Útero de adolescente nulípara em fase anéstrica:**

A análise microscópica qualitativa dos espécimes de úteros de jovens adolescentes nulíparas revela uma rede vascular melhor organizada, nitidamente estratificada, de modo sobreponível à estratificação histológica, e certamente mais adaptada à época do acasalamento e procriação.

Será este o padrão que podemos considerar como paradigma da vascularização uterina.

O endométrio apresenta-se rico em artérias espiraladas, tendo a camada funcional grande densidade em ansas capilares.

O miométrio tem uma proporção relativa dos componentes arterial e venoso, melhor dimensionada, por comparação com o miométrio das multíparas, em que o compartimento venoso é quase desproporcionalmente dominante.

### **3.3.3- Útero de adolescente nulípara em fase éstrica:**

Pensávamos encontrar no útero de jovens em fase proliferativa, francos sinais de angiogénese endometrial, sendo nosso projecto inicial a demonstração tridimensional desses sinais, por análise fina das observações em microscopia electrónica de varrimento dos moldes plásticos preparados pela técnica de injeção-corrosão para observação em microscopia electrónica de varrimento.

Conscientes das dificuldades de tal empreendimento, inerentes à técnica escolhida, nomeadamente pela grande quantidade de artefactos resultantes dos preceitos técnicos utilizados, esse trabalho cedo se transformou num doloroso confronto interior de sentimentos contraditórios entre a mais entusiasmada curiosidade científica e a pragmática necessidade de rigor e honestidade, necessários à maturidade da exposição de relatório científico fidedigno e credível.

Foi portanto um sentimento de honestidade que conduziu à inclusão, neste capítulo, da pequena colectânea de imagens ilustrativas dos primeiros passos do processo de angiogénese. Não sendo a nossa técnica a mais adequada para demonstração destes processos específicos, compreendemos

por que razões não se encontram estudos documentais da angiogénese fundamentados em técnicas de injeção-corrosão.

Não existindo um paralelismo, no sentido mais restritivo do termo, entre as fases éstricas do ciclo hormonal feminino da maioria dos primatas e a fase menstrual humana, considerámos de importância as nossas observações angiomorfológicas de úteros de animal de experiência em fase éstrica fisiológica e após administração exógena de estrogénios, uma vez enquadradas as observações no contexto evolucionar. Nesse contexto, são de valorizar as observações de H.J.KLIMAN num interessante comentário sobre a evolução filogenética da deciduização, da menstruação e da invasão trofoblástica<sup>435</sup>. Este autor considera que a fase menstrual, correspondente à esfoliação da camada funcional do endométrio, no final do ciclo hormonal, apenas se observa em alguns primatas superiores e na espécie humana. Paradoxalmente, são essas mesmas, as únicas espécies que apresentam invasão trofoblástica dos vasos uterinos, na gravidez, pelo que o autor postula que a menstruação seja uma necessidade biológica das espécies que exibem invasão trofoblástica, considerando a menstruação como um mecanismo através do qual o endométrio restabelece a fase de receptividade, após um ciclo sem concepção. As subsequentes fases proliferativa, estrogénio-dependente, e de diferenciação, dependente da progesterona, abrem a «janela» de receptividade endometrial, a qual se encerra em caso de início da deciduização.

### **3.3.4- Útero nas fases iniciais da gravidez:**

Interessou-nos particularmente, na avaliação descritiva dos padrões microvasculares uterinos, a análise da rede capilar em fases iniciais da gravidez, na tentativa de detectar as marcas da reacção vascular, da “responsabilidade” do leito vascular materno.

Não foi, porém, tarefa simples perante a dificuldade inicial de detecção de focos de nidação embrionária, uma vez que, pelo processo de corrosão do parênquima, se perdem os tecidos embrionários, ainda

---

<sup>435</sup> H.J. KLIMAN (2000)

desprovidos de vascularização própria. Menos difícil, foi a tarefa de detectar focos de implantação no endométrio de animais em fase inicial do período fetal, procedendo a corrosão incompleta dos tecidos para melhor definir o arranjo vascular endometrial circundante e proceder à minuciosa re-observação dos espécimes preparados pela técnica de injeccção-corrosão para microscopia electrónica de varrimento, nas fases iniciais da gravidez.

O arranjo vascular aí observado é coincidente com os trabalhos de alguns autores consultados<sup>436</sup>, descrevendo a progressão geométrica radiária dos ramos da artéria uterina, por intensa e dinâmica actividade angiogénica em torno dos pontos de implantação embrionária. É interessante verificar a sobreposição dos resultados de estudos fundamentados em técnicas diferentes, reforçando a nossa noção inicial de que as técnicas de estudo do Laboratório de Anatomia Experimental são adequadas para análise da rede vascular uterina.

Finalmente, por análise da revisão bibliográfica efectuada sobre as fases iniciais de adaptação dos vasos do endométrio e do miométrio ao estado de gravidez, verificamos ser esta, uma das situações fisiológicas uterinas mais paradigmática da estreita relação morfo-funcional a nível uterino, pela singular capacidade de resposta dos vasos uterinos às influências hormonais com origem ovárica: Tal como nos indicam os trabalhos de C.M.CRAVEN<sup>437</sup>, a mais precoce adaptação do tecido uterino ao estado de implantação blastocítica corresponde a uma adaptação generalizada de todas as regiões vasculares uterinas, prenunciando um estado de receptividade a qualquer foco de nidação, independentemente da influência trofoblástica. Por outro lado, como nos indicam as investigações de KB KARIM<sup>438</sup>, essa influência hormonal segue um gradiente linear, de cranial para caudal, o que poderá justificar a tendência preferencial para o desenvolvimento de gravidez a níveis mais próximos do fundo uterino humano.

---

<sup>436</sup> A. FUCHS *et al* (1985)

<sup>437</sup> C.M.CRAVEN *et al* (1998)

<sup>438</sup> K.B. KARIM *et al* (1987)



### **3.3.5- Útero de múltiparas:**

Em termos macroscópicos, a principal característica do envelhecimento uterino parece ser a redução da proporção relativa dos componentes arterial e venoso a nível miometrial, por aumento relativo do componente venoso. Evidencia-se aumento de calibre das veias, tornando-se mais exuberantes as dilatações "ampulares" das veias miometriais, por dilatação de calibre e tortuosidade do trajecto. Esses aspectos angiomorfológicos são concordantes com o previsível empobrecimento dos componentes parietais vasculares, perante a diminuição do teor hormonal esteróide e a perda de epitélio glandular, característicos do envelhecimento deste tecido.

Em termos da análise microscópica do tecido, outro aspecto característico do envelhecimento uterino consiste no empobrecimento e rectificação das ansas capilares endometriais, lembrando um pouco as observações efectuadas por microscopia electrónica de varrimento da rede vascular endometrial infantil.

A principal marca distintiva entre ambos os casos, reside na detecção, com elevada frequência, de núcleos arredondados de vacuidade vascular, dispersos pelo tecido vascular uterino das múltiparas idosas, envolvidos por uma densa rede vascular concêntrica, que reconhecemos das descrições histológicas clássicas, como fibroleiomiomas uterinos<sup>439</sup>.

Uma vez que a técnica de EMBOLIZAÇÃO arterial dos miomas uterinos, proposta em 1983 pelo francês RAVINA, é praticada por via endovascular, é nossa convicção que as técnicas de injeção vascular podem trazer um contributo válido para o estudo útero<sup>440</sup>. Contamos ainda com o recente advento mundial das modernas técnicas terapêuticas de fibromiomas uterinos para a redução do índice de histerectomias injustificadas que permitirão maior facilidade de obtenção de espécimes humanos intactos, para validar os resultados aqui apresentados.

---

<sup>440</sup> Por entrevista com J. MARTINS PISCO, verificámos não terem ainda falecido elementos da sua extensa série de mulheres submetidas a embolização arterial uterina, pelo que teremos de esperar alguns anos para empreender a interessante tarefa de analisar as características da adaptação angiomorfológica dos úteros submetidos a embolização de fibromiomas, a longo prazo.

### **3.3.6- Útero submetido a administração exógena de preparados hormonais:**

As três experiências farmacológicas propostas, seleccionadas por entre múltiplas possibilidades, tiveram o intuito de melhor ilustrar a variação da arquitectura angiológica microscópica ao longo do ciclo hormonal, uma vez que o animal de experiência não apresenta a regularidade de variação cíclica menstrual, como se verifica no útero humano.

Permaneceria a dúvida da destriça, por observação dos endométrios de animais em fase éstrica, obtidos por aproximação entre animais do sexo oposto, e de endométrios observados nas primeiras horas de gravidez. Tal dúvida cedo nos conduziu à primeira experiência, de administração de *estradiol* e análise do comportamento do leito vascular endometrial perante administração exógena do preparado hormonal.

Os resultados obtidos com essa experiência foram de tal modo exuberantes, tanto em termos macroscópicos, como microscópicos, que logo o entusiasmo científico nos conduziu à necessidade de completar os resultados colhidos da primeira experiência, pela administração de *progesterona* e, em terceira experiência, pela observação dos resultados da administração de compostos da *combinação de derivados do estradiol com derivados da progesterona*.

Pensamos assim, melhor completar o quadro ilustrativo das variações do leito vascular uterino, em todas as etapas da vida.

#### **a) Observações após administração exógena de estradiol:**

Nos espécimes submetidos a administração exógena de doses terapêuticas de *estradiol*, os resultados, em termos macroscópicos, foram mais exuberantes no pequeno grupo de animais observados nos primeiros dias da administração. Em todos os espécimes, verificou-se um nítido aumento volumétrico do útero, por comparação com órgãos de animais da mesma idade, em fase anéstrica. (Fig. 173, Pg. 239). Esse aspecto

edemaciado chamou-nos a atenção, logo por palpação abdominal prévia à histerectomia. O aumento volumétrico e os aspectos edemaciados eram mais exuberantes a nível do terço distal do órgão, região mais dependente da vascularização ovárica. Com o prolongamento da administração diária do preparado, por 5 e 7 dias<sup>441</sup>, verificou-se uma progressiva readaptação do órgão ao estado volumétrico e morfológico original.

Em termos da observação microscópica, verificámos a instalação do estado de *estrus* iatrogenicamente induzido, por comparação dos folículos ováricos de animais em fase folicular fisiológica com os ovários destes animais, por observação em microscopia electrónica de varrimento (Figs. 175 e 176, Pg.241). Em todos os espécimes observados, verificámos manutenção da sobreposição das estratificações vascular e histológica. A nível miometrial, verificam-se a maioria dos sinais anteriormente observados como indicativos da entrada do parênquima em fase proliferativa, como a existência de profusas relações artério-venosas, impressões nucleares de pericitos, a nível do endotélio venoso e, por fim, densa profusão de ansas capilares a nível endometrial.

**b) Observações após administração exógena de *estro-progestageno*:**

A observação primária, em termos macroscópicos, dos órgãos submetidos a administração exógena da associação de *Etinilestradiol* e *gestodeno*, impressionou-nos pelo facto de se verificarem novamente alterações dimensionais dos órgãos, por franco engorgitamento e aspecto edemaciado dos órgãos genitais dos animais nas fases iniciais do tratamento, sobretudo no terço distal do útero, regiões mais dependentes do fluxo vascular ovárico.

Outros autores, como KB KARIM e M.FAZIL, tinham já verificado um fenómeno similar, de variação da responsividade regional uterina a estímulos hormonais, ao analisar as alterações uterinas em fase de pré-implantação e nas fases iniciais de nidação blastocística, em úteros da

---

<sup>441</sup> período que nos parece corresponder, nesta espécie, a cerca de 3 meses, por analogia com os tempos calculados para uma gravidez de termo, de 21 dias.

espécie *Rhinopoma hardwickei hardwickei* de morcegos.<sup>442</sup> Observaram que embora as influências progestacionais se iniciem em ambos os cornos uterinos, as alterações mais precoces verificam-se no corno uterino do lado do ovário em ovulação e onde se deu a implantação blastocística, revertendo depois o corno uterino contralateral à condição de *anestrus*. Verificaram ainda, um gradiente linear da resposta progestacional uterina, sendo as regiões craniais do útero mais responsivas, e as mais caudais, menos responsivas.

Por observação microscópica do útero destes animais, verificámos exagero proporcional do componente venoso, por aumento de calibre, em muito provável relação com o aspecto edemaciado do órgão.

A análise atenta das veias miometriais revela grande incidência de volumosas pontes anastomóticas transversalmente dispostas entre dois colectores venosos adjacentes.

**c) Observações após administração exógena de progesterona:**

A observação macroscópica dos úteros de animais expostos a administração exógena de progesterona isolada não revelou qualquer alteração volumétrica dos órgãos.

A análise microscópica da rede vascular uterina apresenta semelhanças com as observações efectuadas nas redes vasculares de úteros de animais em fase quiescente, de *anestrus*. Porém, a observação cuidadosa das veias miometriais revela novo aumento proporcional do calibre do componente venoso miometrial, não se observando, nestes casos de administração isolada de progesterona, o aparecimento da rede anastomótica intervenosa, contrariamente aos casos de administração de associação de derivados de progesterona e de estradiol.

Apesar de nos terem surpreendido, pelas exuberância dos sinais observados em termos da observação em microscopia electrónica de

---

<sup>442</sup> KB KARIM e M FAZIL (1987)

varrimento, no geral não deveremos considerar estes resultados como surpreendentes, se considerarmos os dados recentemente adquiridos por imuno-citoquímica que indicam desigual distribuição dos receptores hormonais, pelo endotélio vascular das diferentes camadas uterinas, chegando M. PERROT-APPLANAT a sugerir a possibilidade de um efeito directo de regulação da vasoconstrição arterial uterina por parte das hormonas esteróides<sup>443</sup>.

Por outro lado, como verificámos por revisão bibliográfica, seria igualmente previsível, perante aumento do teor estrogénico, um aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, com a consequência do aspecto edemaciado do órgão e o aumento proporcional do calibre do componente venoso, tal como verificado nas duas primeiras experiências.

---

<sup>443</sup> PERROT-APPLANAT *et al* (2001)

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

ABBERTON KM, TAYLOR NH, HEALY DL, ROGERS PA. Vascular smooth muscle alpha-actin distribution around endometrial arterioles during the menstrual cycle: increased expression during the perimenopause and lack of correlation with menorrhagia. *Hum Reprod* 1996 Jan;11(1):204-11

ABBERTON<sup>1</sup> KM, TAYLOR NH, HEALY DL, ROGERS PAW Vascular smooth muscle cell proliferation in arterioles of the human endometrium *Human Reproduction*, 1999 Apr;14(4):1072-1079

ABBERTON KM<sup>1,2,3</sup>, HEALY DL<sup>1</sup>, ROGERS PAW<sup>1</sup> Smooth muscle alpha actin and myosin heavy chain expression in the vascular smooth muscle cells surrounding human endometrial arterioles *Human Reproduction*, 1999 Dec;14(12): 3095-3100

ALATAS G, AKSOY E, AKARSU C, YAKIN K, BAHÇECI M The effect of uterine volume on uterine artery Doppler velocimetry in the myomatous state. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43(1):55-9.

BARRAU MD, ABEL JH JR, VERHAGE HG, TIETZ WJ JR. Development of the endometrium during the estrous cycle in the bitch. *Am J Anat* 1975 Jan;142(1):47-65

BARRAU MD, ABEL JH, TORBIT CA, TIETZ WJ. Development of the implantation chamber in the pregnant bitch. *Am J Anat* 1975 May;143(1):115-30

BERNARDO MO, ESPERANÇA PINA JA, SANTOS FERREIRA A. Microvasculatory study of the uterine tubes. *Recentia Medica* 1973;12:15-20

BETTENCOURT PIRES MA. *Segmentação Vascular do Baço de Canis Familiaris*. Monografia apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, 2002.

BETTENCOURT PIRES MA, ESPERANÇA PINA J.A. *Angiomorfologia Uterina – Estudo comparativo entre a vascularização do útero humano e da fêmea de rato Wistar* Trabalho apresentado na XLIII Reunião da Sociedade Anatómica Portuguesa, Coimbra, 24 de Novembro de 2007, constante do Livro de Resumos.

BINKERT CA, ANDREWS RT, KAUFMAN JA. Utility of nonselective abdominal aortography in demonstrating ovarian artery collaterals in patients undergoing uterine artery embolization for fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2001 Jul;12(7):841-5

BRODY JR, CUNHA GR. Histologic, morphometric, and immunocytochemical analysis of myometrial development in rats and mice: I. Normal development. *Am J Anat* 1989 Sep;186(1):1-20

BRODY JR, CUNHA GR. Histologic, morphometric, and immunocytochemical analysis of myometrial development in rats and mice: II. Effects of DES on development. *Am J Anat* 1989 Sep;186(1):21-42

BRUCE HM.. An exteroceptive block to pregnancy in the mouse. *Nature* 1959;184: 105. (citado por WOLFF JO. Laboratory Studies with Rodents: Facts or Artifacts? *BioScience* 2003;53:421-7)

BUCHANAN GD. Timing of ovulation and early embryonic development in *Myotis lucifugus* (Chiroptera: Vespertilionidae) from northern central Ontario. *Am J Anat* 1987 Apr;178(4):335-40

BUTTRAM Jr., V.C., REITER RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil. Steril* 1981., 36, 433-445.

CACETI T. Lab.28. *Female Reproductive System. Mammals*.  
<http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab28/IMAGES/CLEARED%20UTERINE%20ARTERIES%20LOW.JPG>

CARLSON KJ, NICHOLS DH, SCHIFF I. Indications for Hysterectomy *The New England Journal of Medicine* 1993;328(12):856-860

CARR I. *Some Obstetrical history* [http://www.umanitoba.ca/outreach/manitoba\\_womens\\_health/hist1.htm](http://www.umanitoba.ca/outreach/manitoba_womens_health/hist1.htm);

CASEY R, ROGERS PAW, VOLLENHOVEN BJ. An immunohistochemical analysis of fibroid vasculature. *Human Reproduction* 2000;15(7):1469-1475.

CHATELAIN E, WAREZ P. [Blood supply to the female urogenital system and pelvis in the mouse] [artigo em língua francesa, resumo obtido via Medline] *Ann Rech Vet* 1987;18(3):193-215

CIANCHI M. *Leonardo, The Anatomy*. Giunti Gruppo Editoriale, Firenze, 1998;



CONTAMIN R; BERNARD P; MINH ST; LEGER P. Essai de systématisation étagée de l'appareil génital féminin. *Gynécologie* 1977;XXVIII(3):235-252

CONTAMIN R; BERNARD P; FERRIEUX J. *Gynécologie Générale médicale, physiothérapique, chirurgicale*. Vigot Frères, Paris, 1977.

CRICHTON EG, KRUTZSCH PH. Reproductive biology of the female little mastiff bat, *Mormopterus planiceps* (Chiroptera: Molossidae) in southeast Australia. *Am J Anat* 1987 Apr;178(4):369-86

DEBIASI E. [Vascularization of the uterine mucosa.] *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1962 Jan;57:1-12

DIGITAL CLENDELING Rare Text Images. Instruments. Rueff, 587.htm  
[http://clendeling.kumc.edu/dc/rti/reproduction\\_instruments\\_1758\\_rueff1.jpg](http://clendeling.kumc.edu/dc/rti/reproduction_instruments_1758_rueff1.jpg);

DOBOSZYNSKA T, ZEZULA-SZPYRA A, KUCHARSKI J, MERCIK L, MILEWSKI S, TANSKI Z, ORNOWSKI A, KOTWICA G. Investigations of the course of post-partum period in the merino Polish sheep. IV. Shifts in the intercaruncular regions of uterus (observation in light microscope--LM and in scanning electron microscope--SEM). *Pol Arch Weter* 1991;31(3-4):73-84

DUBREUIL-CHAMBARDEL L. *Les Variations du corps humain*. Flammarion, Paris, 1925.

ESPERANÇA PINA, JA. A Investigação Anátomo-funcional em Angiologia e as substâncias fluorescentes – Perspectivas da sua aplicação clínica. Lisboa, 1972;

ESPERANÇA PINA JA. *Territórios arteriais esplénicos*. Bases anátomo-experimentais das esplenectomias parciais. Ed.Universidade Nova de Lisboa, 1979.

ESPERANÇA PINA JAR Microvascularization of the human ovary and Uterine tube. in SEMM K, METTLER L. *Human Reproduction. Proceedings of the III World Congress, Berlin, March 22-26 1981* Excerpta Medica, International Congress Series 551, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1981, pp: 36-81

ESPERANCA-PINA JA, REIS AM. Arterial component of the angioarchitecture of the canine ovary. *Acta Anat (Basel)* 1984;120(3):112-6

ESPERANÇA PINA JA, PAIS D. As técnicas de moldes vasculares por injeção-corrosão para os estudos macro e microvasculares dos diversos órgãos e tecidos. I Parte: Aspectos gerais na preparação de moldes vasculares. *Anais Portugueses de Medicina*, 1997; II(3-4): 121-126.

ESPERANÇA PINA JA, PAIS D. As técnicas de moldes vasculares por injeção-corrosão para os estudos macro e microvasculares dos diversos órgãos e tecidos. II Parte: Técnica de injeção-corrosão-fluorescência. *Anais Portugueses de Medicina*, 1998; III(1): 3-7.

ESPERANÇA PINA JA, PAIS D. As técnicas de moldes vasculares por injeção-corrosão para os estudos macro e microvasculares dos diversos órgãos e tecidos. III Parte: Técnica de moldes vasculares para microscopia electrónica de varrimento. *Anais Portugueses de Medicina*, 1998; III(2-3): 33-40.

ESPERANÇA PINA JA. *Anatomia do coração e vasos*. Lidel, Edições técnicas, Lda., Lisboa, 2007.

FARRER-BROWN G, BEILBY JO, ROWLES PM. Microvasculature of the uterus. An injection method of study. *Obstet Gynecol* 1970 Jan;35(1):21-30

FARRER-BROWN G., BEILBY,JOW, TARBIT M.H. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet. Gynecol*. 1971, 38, 743-751.

FORSSMAN L. Blood flow in myomatous uteri as measured by intra-arterial <sup>133</sup>Xenon. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*. 1976;55:21-24 e 101-104

GILLOTEAUX J, STEGGLES AW. Upper genital tract abnormalities in the Syrian hamster as a result of in utero exposure to diethylstilbestrol. II. Scanning electron microscope analysis of endometrium cell surfaces. *Am J Anat* 1986 Apr;175(4):429-47

HÄRKKI-SIRÉN P. *Laparoscopic hysterectomy*. <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/naist/vk/harkki-siren/>;

HAVENAAR R *et al* Biology and husbandry of laboratory animals. in van ZUTPHEN LMF; BAUMANS V; BEYNEN AC. Principles of Laboratory Animal Science. Elsevier, 3<sup>rd</sup>.revised Ed., Amsterdam,2006

HOLDEREGGER C, KEEFER D. The ontogeny of the mouse estrogen receptor: the pelvic region. *Am J Anat* 1986 Oct;177(2):285-97

- HOSSAIN MI, O'SHEA JD. The vascular anatomy of the ovary and the relative contribution of the ovarian and uterine arteries to the blood supply of the ovary in the guinea-pig. *J Anat* 1983 Oct;137 (Pt 3):457-66
- HUANG SC, YU CH, HUANG RT Intramural blood flow in uterine myoma correlated with lower tumor size and volume, but not correlated with cell proliferation or angiogenesis. *Obstet Gynecol.*1996;87:1019-1024.
- KAMINA P *Anatomie Gynécologique et Obstétricale*. 2<sup>ème</sup> Éd. Maloine, Paris, 1974.
- KAMINA P Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. Éditions techniques. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France)*, Gynécologie, 10-A-10, 1993, 28p.;
- KARIM KB, FAZIL M. Early embryonic development and preimplantation changes in the uterus of the bat *Rhinopoma hardwickei hardwickei* (Gray) (Rhinopomatidae). *Am J Anat* 1987 Apr;178(4):341-51
- KEYS JL, KING GJ. Structural changes in the luminal epithelium of the porcine uterus between days 10 and 19 of the estrous cycle. *Am J Anat* 1989 May;185(1):42-57
- KEYS JL, KENNEDY TG. Effect of indomethacin and prostaglandin E2 on structural differentiation of rat endometrium during artificially induced decidualization. *Am J Anat* 1990 Jun;188(2):148-62
- KING G. *Southern Illinois University. edu* Uterus, 2002 <http://www.siumed.edu/~dking2/erg/uterus.htm>
- KLIMAN HJ. Uteroplacental Blood Flow. The story of Decidualization, Menstruation, and Trophoblast Invasion. *Am J Pathology* 2000 Dec;157(6):1759-1768
- KURJAK A, ZUDENIGO D, FUNDUK-KURJAK B, SHALAN H, PREDANIC M, SOSIC A. Transvaginal color Doppler in the assessment of the uteroplacental circulation in normal early pregnancy. *J Perinat Med* 1993;21(1):25-34
- LESCOAT D. Influence of intra-uterine infusions of blastocyst tissue homogenate on the ultrastructure of spayed rabbit uterus. *J Submicrosc Cytol* 1983 Jul;15(3):645-53
- LI SF, NAGATA T. Nucleic acid synthesis in the developing mouse ovary, uterus and oviduct studied by light and electron microscopic radioautography. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1995 Feb;41(1):185-95
- LIEBHART M, SZAMBORSKI J. Ultrastructure of the capillaries of the reproductive system in female rabbits with alloxan diabetes. *Pol Med Sci Hist Bull* 1975 Mar-Apr;15(2):133-7
- LINTERN-MOORE S, MOORE GP, TYNDALE-BISCOE CH, POOLE WE. The growth of the oocyte and follicle in the ovaries of monotremes and marsupials. *Anat Rec* 1976 Jul;185(3):325-32
- LIPSCHUTZ JH, FUKAMI H, YAMAMOTO M, TATEMATSU M, SUGIMURA Y, KUSAKABE M, CUNHA G. Clonality of urogenital organs as determined by analysis of chimeric mice. *Cells Tissues Organs* 1999;165(2):57-66
- MACDONALD AA. Uterine vasculature of the pregnant pig: a scanning electron microscope study. *Anat Rec* 1976 Apr;184(4):689-97
- MACKAY S, BASHIR AA, BIRNIE DH. Primordial germ cells and gonadal development in the golden hamster. *J Anat* 1989 Jun;164:155-63
- MAITLAND P, ULLMANN SL. Gonadal development in the opossum, *Monodelphis domestica*: the rete ovarii does not contribute to the steroidogenic tissues. *J Anat* 1993 Aug;183 ( Pt 1):43-56
- MOLINA JR, MUSAH AI, HARD DL, ANDERSON LL. Conceptus development after vascular occlusion of the middle uterine artery in the pig. *J Reprod Fertil* 1985 Nov;75(2):501-6
- NOYES RW, HERTIG AT, ROCK J Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3-25 – citado por HN JABBOUR, 2005 -
- ODOR DL, BLANDAU RJ. Observations on the solitary cilium of rabbit oviductal epithelium: its motility and ultrastructure. *Am J Anat* 1985 Dec;174(4):437-53
- ODOR DL, BLANDAU RJ. Light and electron microscopic observation on the cervical epithelium of the rabbit. I. *Am J Anat* 1988 Mar;181(3):289-319

OKLAHOMA STATE UNIVERSITY COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE *Uterine morphology*, 2000 <http://handlin.cvm.okstate.edu/histology/fr/HiFRp13.htm>

OTTENSEN R. Mesurement of myometrial blood flow in rabbits by washout of xenon-133 after atraumatic local labeling. *Acta Physiol Scan* 1980 Aug;109(4):421-6

PELAGE JP, LAURENT A, BONNEAU M, WASSEF, M, RYMER R, MERLAND JJ. Arterial blood flow to the uterus in non-pregnant sheep: a pertinent model for clinical practice? *Invest Radiol* 2001 Dec;36(12):721-5

PELAGE JP, LAURENT A, WASSEF M, BONNEAU M, GERMAIN D, RYMER R, FLAUD P, MARTAL J, MERLAND JJ. Uterine artery embolization in sheep: comparison of acute effects with polyvinyl alcohol particles and calibrated microspheres. *Radiology*. 2002 Aug;224(2):436-45. Published online before print June 21, 2002, 10.1148/radiol.2242010847

PERROT-APPLANAT M, GROUYER-PICARD MT, GARCIA E, LORENZO F, MILGROM E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 1988 Sep;123(3):1511-9.

PONNAMPALAM AP, WESTON GC, TRAJSTMAN AC, SUSIL B, ROGERS PA Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling. *Mol Hum Reprod* 2004;10:879-893

SAUNDERS JB, O'MALLEY CD. The Illustrations from the Works of Vesalius. Dover Publications, New York, 1973;

SANTOS FERREIRA A, MOTTA P, ESPERANÇA PINA JA, DIDIO L, CHERNEY DD. Arterial microcirculation of the ovary *International Surgery* 1974;59:100-102

SCHRODER E. [The utero-ovarian vascularization of the albino rat] *Acta Anat (Basel)* 1978;100(4):478-89 [artigo em língua alemã; tradução inglesa obtida via *Medline*]

SENGER PL. Pathways to Pregnancy and Parturition. *Current Conceptions Inc.* 1997. Fig. 2-2; P.11. *Auburn University Animal & Dairy Sciences Bovine Reproductive Tract Anatomy* ANSC 362 <http://sciencedirect.ag.auburn.edu/~fbartol/anatbov3.html>

SINGLETON W, DIEKMAN M *Purdue University Department of Animal Sciences* <http://ansc.purdue.edu/swine/porkpage/repro/physiol/reppaper/anatomy1.jpg>

STEEL J, ROBIN M, SKINNER P (*Calnet University of Bristol*). 1998. [http://137.222.110.150/calnet/pot45\\_01/page1.htm](http://137.222.110.150/calnet/pot45_01/page1.htm)

STEWART EA, NOWAK RA Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Human Reproduction Update* 1996, Vol.2, No. 4 pp. 295-306

SZEGO CM, ROBERTS S. Steroid action and interaction in uterine metabolism. *Recent Prog.Horm.Res.* 1953;8:419-469

TESTUT, L. *Traité d'Anatomie Humaine*. Livre X – Appareil Uro-génital. Doin, Paris, 1893.

VANDENBERGH JG. Male odor accelerates female sexual maturation in mice. *Endocrinology*. 1969Mar;84(3):658-

VERHAGE HG, MURRAY MK, BOOMSMA PA, REHFELDT PA, JAFFE RC. The postovulatory cat oviduct and uterus: Correlation of morphologic features with progesterone receptor levels. *Anat Rec.* 1984;208:521-31.

VERHAGE HG, FAZLEABAS AT, MAVROGIANIS PA, JAFFE RC. Detection and quantification of CUPED, an estrogen-dependent uterine protein, in uterine fluid and endometrial tissue of estrous and pregnant cats. *Am J Anat* 1988 Apr;181(4):419-24

WALOCHA JA, LITWIN JA, Miodowski AJ Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy *Human Reproduction* 2003 May;18(5):1088-1093

WHITTEN MK Effect of exteroceptive factors on the oestrous cycle of mice. *Nature*. 1957;180(4599):1436. (*citado por* WOLFF JO, 2003)

WHITTEN WK. Modification of the oestrous cycle of the mouse by external stimuli associated with the male. *J. Endocrinology*. 1956 Jul;13(4):399-404

WILSON K. Sheep breeding. Ewe reproductive tract. The reproductive tract of the ewe.  
<http://www.dpi.qld.gov.au/sheep/8535.html>

WISCONSIN UNIVERSITY Animal Science 434 - Laboratory Exercise 1, Updated 2/4/02  
[http://www.wisc.edu/ansci\\_repro/lab/lab1/lab1ex2002\\_key.html](http://www.wisc.edu/ansci_repro/lab/lab1/lab1ex2002_key.html)

WOLFF JO. Laboratory Studies with Rodents: Facts or Artifacts? *BioScience* 2003;53:421-7

van ZUTPHEN LMF; BAUMANS V; BEYNEN AC. *Principles of Laboratory Animal Science*.  
Elsevier, 3<sup>rd</sup> revised Ed., Amsterdam, 2006.



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Uma vez definido o padrão de ramificação e de estratificação vascular e micro-angiológica do útero, por revisão bibliográfica e por observação experimental, podemos organizar e discutir a síntese de ilações a que essas observações nos foram conduzindo<sup>444</sup>.

A primeira, e mais certa, das considerações suscitadas pela leitura atenta da colectânea de resultados atrás enunciados, é de que os presentes trabalhos não se terminam, nem devem ser considerados como definitivos, uma vez elaborada a sua exposição escrita.

Muito fica agora por investigar<sup>445</sup>.

As **ilações**, suscitadas pela selecção dos resultados aqui proposta, são fundamentalmente três:

1) A artéria uterina tem origem como ramo (directo ou indirecto) da artéria ilíaca interna, sendo esse um dos escassos parâmetros de constância, no que concerne à vascularização uterina.

Tal situação proporciona uma via de acesso rápido e simples para manipulações instrumentais do órgão, por via endarterial, em complemento das clássicas vias de acesso cirúrgico, amplamente experimentadas e aperfeiçoadas, desde os primórdios clássicos da cirurgia ginecológica.

---

<sup>444</sup> Regressando aos ensinamentos de Aristóteles, verifica-se, de modo particular em relação à Angiomorfologia uterina, a correcção do pensamento original, com que iniciámos a redacção dos presentes trabalhos:

**"A NATUREZA NADA FEZ SEM PROPÓSITO, OU DESPROVIDO DE INTERESSE"**

<sup>445</sup> Seria essa, a promessa inicial, inerente à escolha do título e definição do âmbito e objectivos da presente tese, pois desde cedo suspeitámos do quanto o projecto de definição do padrão angiomorfológico do útero seria ambicioso.



2) No trajecto, em direcção à margem lateral do órgão, os vasos uterinos caminham no tecido parametrial, envolvidos pelas pregas de reflexão lateral do revestimento peritoneal do útero. Desde a origem, a artéria assume características de artéria helicínia, de parede espessa e musculosa, rica em receptores para os estímulos neuro-hormonais<sup>446</sup>.

Demonstra-se franca capacidade de adaptação da angiomorfologia uterina a todos os estados da variação fisiológica a que o tecido uterino se encontra exposto ao longo da vida, incluindo o estado de gravidez, em que o trajecto helicoidal proporciona à artéria a “folga” dimensional necessária para adaptação do vaso à extraordinária expansão volumétrica do útero, sem prejuízo do aumento de demanda do suprimento sanguíneo, necessário a esse estado.

3) Provavelmente em consequência directa da necessidade de adaptação morfo-funcional da artéria a todos os níveis de variação fisiológica a que o útero se submete, verifica-se um singular paralelismo entre a estratificação histológica e a estratificação angiológica do útero, resultante do padrão distributivo dos ramos da artéria.

As técnicas de preparação de moldes plásticos por injeção vascular e corrosão adaptam-se plenamente à demonstração deste parâmetro fundamental da descrição angiomorfológica do órgão, em complemento com os dados adquiridos dos estudos por técnicas de imuno-histoquímica.

Citei raros autores portugueses, em cada um dos passos da resenha bibliográfica proposta. Mas foi o honrado sentimento de gratidão pelas leituras dos seus trabalhos que foi mantendo aceso o entusiasmo do prosseguimento dos esforços do trabalho experimental, e de me atrever a propor uma base para prosseguimento futuro das investigações fisiopatológicas e clínicas uterinas.

---

<sup>446</sup> Esses aspectos verificam-se de modo similar, na artéria esplénica, tal como estudada por J.A. ESPERANÇA PINA (1979) ou por M.A. BETTENCOURT PIRES (2001) (*vide Referências bibliográficas Pg.265*)

Como eventuais **propostas de investigação futura**, poderemos considerar, a mero título de exemplo:

- O prosseguimento da observação de espécimes humanos de artérias ilíacas internas, alargando a casuística já colecionada, para estudo estatístico mais abrangente, comparando as observações cadavéricas com dados de observação imagiológica *in vivo*;
- O alargamento dos presentes trabalhos experimentais ao estudo dos efeitos da administração exógena de outras substâncias hormonais de uso clínico corrente, como as gonadotrofinas e seus antagonistas, os androgénios, ou outros, completando o âmbito das experiências de administração dos diversos compostos hormonais exógenos a outras faixas etárias, e verificando, por exemplo as alterações vasculares uterinas induzidas em fases pré-pubertárias, ou no envelhecimento;
- Um dos aspectos que tencionamos empreender decerto, logo que possível, será o do alargamento do número de observações de úteros, exposição exógena a diversos contraceptivos, por exemplo por verificação dos efeitos perante variação da dose e das vias de administração;
- Com o decorrer dos anos, uma vez que as técnicas de embolização arterial uterina entrem definitivamente no arsenal de procedimentos terapêuticos correntes, será importante complementar as observações angiomorfológicas de úteros humanos, com a análise micro-angiológica do comportamento do leito vascular uterino pós-embolização, a curto e a longo termo.

Tendo em conta as **perspectivas clínicas futuras**, prenuncia-se como pertinente a análise da variação regional dos fluxos e pressões arteriais a nível uterino, nas diversas fases de maturação e de variação fisiológica cíclica, ao longo da vida e, de modo particular, na gravidez, uma vez que a redução do aporte de sangue arterial ao leito placentário parece

estar na origem de muitas das afecções placentárias responsáveis por intercorrências gravídicas<sup>447</sup>.

Outras perspectivas de trabalhos experimentais complementares serão passíveis de ponderação, uma vez estabelecida e verificada a validade das observações atrás expostas.

Fundamental pareceu-nos ser, desde o início do estudo, o estabelecimento de normas descritivas simples do padrão genérico da Angiomorfologia Uterina, como alicerce para futuros trabalhos do foro fisiopatológico e clínico, uma vez que o útero "depende" dos seus vasos e que os vasos "são" o constituinte fundamental do próprio órgão.



*Dama de Ibiza* argila, séc. IV a.C.  
Museu Arqueológico Nacional, Madrid

---

<sup>447</sup> Ex. *Placenta Percreta*

N.B.: Não foi empreendida essa análise nos espécimes cadavéricos aqui estudados, uma vez que se encontram actualmente disponíveis técnicas diagnosticas para análise desses parâmetros *in vivo*, de modo não-invasivo. Encontram-se já disponíveis os resultados de alguns estudos efectuados, que bem evidenciam o interesse desta corrente de investigação da vascularização uterina, como os trabalhos pela técnica de Eco-Doppler efectuados por FORSSMAN (1976); KURJAK *et al* (1992); ALATAS *et al* (1996).

N.B.<sup>2</sup>.As referências bibliográficas, referentes à secção de *Considerações Finais*, poderão ser encontradas nas páginas 265 e seguintes.

## ***ANEXOS:***

- . RESUMOS***
- . ICONOGRAFIA***



## **RESUMO**

*Os trabalhos de investigação, conducentes à elaboração do presente estudo morfo-funcional, subordinado ao tema da "VASCULARIZAÇÃO ARTERIAL DO ÚTERO", fundamenta-se em conceitos da anatomia descritiva clássica, complementados por técnicas de estudo mais modernas, permitindo-nos observações originais.*

*O principal objectivo é de definir um padrão descritivo da vascularização uterina e de estabelecer uma correlação anatomo-fisiológica e anatomo-clínica na descrição da angiomorfologia uterina, actualizando as descrições clássicas da artéria com dados de observação originais, segundo as técnicas de estudo angiomorfológicas correntemente empregues no Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Correlacionam-se as observações com os mais recentes dados publicados, no âmbito da imuno-histoquímica e da moderna bioquímica endocrinológica, uma vez que os conceitos modernos de fisiologia uterina e ginecológica praticamente dominam a vasta literatura científica mundial.*

*Como objectivos particulares, ou linhas orientadoras da tese, escolhemos:*

*- A definição de parâmetros descritivos do padrão genérico da vascularização uterina, actualizando a nomenclatura descritiva de acordo com a moderna Nomina Anatomica mundialmente debatida, desde o XIV Congresso Internacional da Federação Internacional das Associações de Anatomistas, sob a presidência do Prof. Doutor J.A. Esperança Pina (1994) e publicada em 1999-2001.*

*- A comparação do caso humano com o do animal de experiência, por observação meticulosa do maior número de casos possíveis, realizando um estudo comparativo que nos permita extrapolar dados de experimentação animal para o caso humano;*

*- O estabelecimento de uma correlação anatomo-fisiológica, por análise do comportamento da vascularização uterina, ao longo da vida, desde o nascimento até à menopausa, e perante as influências hormonais a que se encontra exposta.*

*A tese constrói-se em torno de três núcleos fundamentais:*

*1. Um capítulo introdutório, de contextualização teórica, por enquadramento histórico dos estudos dos órgãos genitais femininos e da evolução das técnicas de diagnóstico e terapêutica do útero, focando as primeiras referências à técnica da histerotomia (Cesariana) (com a lenda persa do nascimento do herói Rostam, ou do nascimento do deus Asclepius), as primeiras representações da vascularização uterina (por LEONARDO e*



VESÁLIO), ou as primeiras descrições anatómicas do útero, da autoria de Portugueses (RODRIGO DE CASTRO, 1516 e AMATO LUSITANO, 1551). Prossegue a contextualização teórica com breve referência à recente evolução das técnicas de diagnóstico e terapêutica dos fibromiomas uterinos, mencionando de modo particular a evolução das técnicas de embolização arterial uterina, por nos parecer corresponder a um campo de aplicação imediata dos estudos da vascularização do útero.

Termina este capítulo com breve referência aos trabalhos do Prof. Doutor J. MARTINS PISCO que tem actualmente, no nosso País uma das mais extensas listas de trabalhos efectuados com sucesso a nível mundial, no campo da embolização arterial de fibromiomas uterinos.

2. O segundo núcleo fundamental, intitulado "Angiomorfologia uterina" corresponde a extensa revisão bibliográfica dos estudos descritivos da vascularização uterina, desde logo ilustrando a resenha teórica com algumas imagens fotográficas de úteros humanos, seleccionadas da nossa colecção. A descrição da vascularização uterina, fundamentada em 1500 citações bibliográficas, organiza-se, de acordo com o paralelismo entre a estratificação histológica e angiológica do órgão, e a hierarquia funcional, regulada pelas cíclicas variações hormonais. Descreve-se a camada serosa e correspondente vascularização; a camada muscular e vascularização do miométrio; e, por fim, a camada mucosa e os vasos endometriais. Verifica-se, perante os dados colhidos da literatura mundial, o interesse do aprofundamento dos estudos morfológicos da microvascularização endometrial e da adaptação das descrições aos resultados dos modernos estudos funcionais obtidos por técnicas da imuno-histoquímica.

3. Fundamentados nos dados colhidos das revisões bibliográficas, elaborámos um projecto de investigação original, visando o estabelecimento da relação morfo-funcional resultante do aprofundamento dos estudos descritivos da angiomorfologia e da microvascularização do útero.

O capítulo de trabalho experimental organiza-se em três principais passos:

– No capítulo de Materiais e métodos, procede-se à escolha, por um lado do animal de experiência mais adequado para os estudos da vascularização uterina (por estudo comparativo ao longo da escala animal) e, por outro lado, à escolha de três das técnicas disponíveis no Laboratório de Anatomia Experimental e aplicáveis à investigação angiomorfológica do útero;

- No capítulo de Resultados, procedemos à exposição das nossas observações de 25 úteros humanos e de 154 úteros de animais de experiência, segundo as três técnicas seleccionadas (dissecção, Injecção-corrosão-fluorescência, Injecção-diafanização e injecção-corrosão para observação de moldes vasculares em microscopia electrónica de varrimento), organizando a selecção da vasta iconografia coleccionada em três novos sub-capítulos: o útero humano, o útero do animal de experiência e um estudo comparativo, essencial para validar os resultados do trabalho experimental.

- O capítulo de trabalho experimental, inteiramente efectuado por estudos na artéria uterina do rato Wistar, abrange primeiramente a tentativa de definição macroscópica de territórios de vascularização, seguido das observações microscópicas conducentes à definição dos parâmetros angiomorfológicos característicos de cada uma das etapas da grande variabilidade a que se sujeita a vascularização uterina, ao longo da vida, incluindo a infância, a gravidez, a paridade e o envelhecimento, e consoante as fases do ciclo hormonal ovário.

Aperfeiçoámos essa tarefa com a elaboração de três experiências distintas, para análise dos efeitos microvasculares uterinos da administração exógena de preparados comerciais hormonais, por observação em microscopia electrónica de varrimento.

De acordo com as leituras da literatura clássica sobre a metodologia do trabalho científico, completamos os trabalhos por um capítulo de síntese e crítica dos resultados, sequencialmente organizado consoante cada um dos passos experimentais atrás referidos.



## RÉSUMÉ

*Les présents travaux se dévouent à l'étude descriptive de l'anatomie vasculaire de l'utérus, complétant les notions acquises de l'Anatomie Descriptive classique par recours aux modernes techniques de recherche anatomique, qui nous fournissent des observations originales.*

*L'objectif principal de notre recherche est d'établir une corrélation anatomoclinique et anatomophysiologique sur la description angiomorphologique de l'utérus, par recours aux techniques, actuellement disponibles pour recherches vasculaires au Laboratoire d'Anatomie Expérimentale du Département d' Anatomie de la Faculté des Sciences Médicales de l'Université Nouvelle de Lisbonne.*

*Comme lignes directrices de la présente thèse de Doctorat, nous avons fixé les suivants objectifs spécifiques:*

- Définir les paramètres descriptifs du patron normal de vascularisation utérine, selon l'actuelle Nomina Anatomica, établie aux derniers Congrès de l'International Federative Association of Anatomists, comme celui de Lisbonne en 1994, sous la présidence du Prof J.A. Esperança Pina, orienteur de nos travaux.*
- Comparer l'utérus humain et celui de l'animal d'expérimentation, pour extrapoler les observations expérimentales de l'animal au cas particulier de l'utérus humain;*
- Établir une corrélation anatomophysiologique sur nos observations de l'anatomie vasculaire utérine, au long de la vie, de l'enfance à la ménopause, aux étapes initiales de la grossesse et aux décours du cycle hormonal, analysant les variations auxquelles l'artère utérine est soumise par exposition aux divers "climats" hormonaux.*

*La thèse est construite autour de trois fondamentaux domaines d'intérêt:*

*1) Le premier chapitre, d'introduction historique et d'applicabilité clinique, définit le cadre de l'évolution historique des études de l'anatomie génitale féminine et des connaissances cliniques en Gynécologie et en chirurgie obstétrique et gynécologique, citant les plus ancestrales références historiques à la césarienne (Comme la légende perse de la naissance du héros ROSTAM, ou celle de la naissance d' ASCLEPIUS, le dieu grec de la médecine); les premières représentations de la vascularisation utérine (par LEONARDO et VESALIUS) ou de la première description anatomique de l'utérus, par auteurs portugais (RODRIGO DE CASTRO, 1517; AMATUS LUSITANUS, 1551). La contextualisation théorique se termine par référence à la récente évolution clinique et chirurgicale des fibromes utérins, et mention particulière aux techniques modernes d' Embolisation artérielle de Fibromyomes utérins, qui nous semblent correspondre à l'un des domaines d'intérêt pratique des études anatomiques de la vascularisation utérine.*

*2) Le second chapitre, se consacre à la description de l'Angiomorphologie utérine humaine, fondée sur une révision bibliographique de la littérature médicale disponible, constamment approfondie et actualisée, au cours des cinq ans de préparation du travail expérimental. La description anatomique, illustrée par une sélection de nos propres observations de la vascularisation utérine humaine, s'organise en vue du parallélisme entre la stratification histologique et angiologique et la hiérarchie fonctionnelle, sous l'influence des variations hormonales cycliques. Chaque couche de la paroi utérine est représentée par une sélection photographique de spécimens d'utérus humains par nous étudiés et par la description de son réseau vasculaire spécifique: la séreuse, la musculaire ou myomètre, et la muqueuse ou endomètre. Cette description est appuyée par de nombreuses citations de la littérature*

scientifique internationale. Les résultats de notre étude descriptive renforcent l'intérêt pour l'approfondissement des connaissances de la microvascularisation de l'endomètre, face aux résultats obtenus par les modernes études d'immuno-histo-chimie.

3) Les résultats du travail expérimental, visant à établir la relation entre les études anatomiques et fonctionnelles de la vascularisation utérine, sont organisés en trois nouveaux domaines:

- Le chapitre de Matériels et méthodes concerne le choix de l'animal d'expérience, comprenant un bref examen de l'anatomie comparative de l'utérus, de la physiologie et de l'utérus des animaux, et la sélection de trois techniques fondamentales de recherche anatomique parmi la variété disponible au Laboratoire d'Anatomie Expérimentale de la Faculté de Sciences Médicales de Lisbonne.

- Les Résultats de nos observations personnelles de 25 utérus humains et de 154 utérus d'animaux, après dissection et préparation par les techniques d'injection artérielle et corrosion-fluorescence; d'injection vasculaire et diaphanisation; et d'injection artérielle et corrosion-métalisation pour observation en Microscopie Électronique de Scanning, sont organisés en termes de l'observation macroscopique de l'utérus humain et des animaux, et de l'observation microscopique des réseaux microvasculaires de l'utérus humain et des animaux, suivi d'un résumé de l'anatomie comparative de l'utérus humain et de rat, indispensable pour valider les observations expérimentales du réseau microvasculaire de l'endomètre de rat.

- La Recherche expérimentale est entièrement consacrée à l'artère utérine de rats Wistar. La première étape consiste de la tentative de définition macroscopique de territoires vasculaires, suivie d'observations microscopiques visant la définition du patron générique des réseaux microvasculaires caractéristiques de chaque étape de la grande variation de l'utérus au long de la vie, De l'enfance à la maturité sexuelle, tout au long du cycle hormonal, à la grossesse, selon la parité, et par vieillissement. Nous complétons ces observations expérimentales par l'observation par Microscopie Électronique de Scanning des variations vasculaires de l'utérus de rat Wistar soumis à l'exposition aux préparations pharmacologiques d'hormones, couramment disponibles en pratique clinique.

Nous complétons nos observations anatomiques par une synthèse critique des résultats et un tableau iconographique de nos principales observations.

## **SUMMARY**

The aim of the present thesis is the description of the uterine arterial network, complementing the classical concepts of descriptive Anatomy with modern techniques of anatomical research, thus achieving original final results and observations.

One of the main objectives of the research is to establish physiological and clinical correlations in the description of the uterine angiomorphology, with the techniques currently available for angiomorphological research in the Department of Anatomy of Faculty of Medical Sciences of the New University of Lisbon.

As guidelines to our research, we established the following specific objectives:

- defining the descriptive parameters of the standard pattern of the uterine vasculature, according to the modern Nomina Anatomica, as underlined in the latest Federative Congresses of the International Federation of the Associations of Anatomists, one of which took place in Lisbon, in 1994, under the presidency of Professor J.A. Esperança Pina, the supervisor of the present works;
- comparing the human uterus with the uterus of the experimental animal, to extrapolate the experimental observations in animals to the particular case of the human uterus;
- establishing a correlation between the physiology and the anatomical observations of the uterine vasculature throughout life, from childhood to menopause and in relation to the hormonal influences to which the uterus is exposed.

The thesis is built around three main chapters:

1) The introduction chapter defines the **historical framework** of the studies of the female genital anatomy and the historical evolution of the clinical management of common uterine diseases, focusing on the first historical references to the Caesarean section (such as the Persian legend of the birth of the hero ROSTAM, or that of the birth of ASCLEPIUS, the Greek god of Medicine); the first depictions of the uterine vasculature (by LEONARDO and VESALIUS) or the first anatomical descriptions of the uterus, by Portuguese authors (RODRIGO DE CASTRO, 1517, or AMATUS LUSITANUS, 1551). The theoretical context proceeds, with reference to the recent evolution of the clinical and surgical management of uterine fibroids, and a particular mention to the modern techniques of Uterine Fibroid Embolisation, which corresponds to one of the fields of interest of the anatomic studies of uterine arterial vascularization.

2) The second chapter, devoted to the anatomical description of the **Uterine Angiomorphology**, is based on an extensive review of the available Medical literature, illustrated by a selection of our own research observations of the human uterine vasculature. The description is organized in view of the parallelism between histological and angiological stratification and the functional hierarchy, under the control of the cyclic hormonal variations. Each layer of the uterine wall is depicted with photographs of the human uterus and descriptions of its specific vascular network: the serosa, the muscular Myometrium, and the mucosa, or endometrium. This classical description, based on extensive quotations of the international scientific literature, enhances our interest for the research of a more detailed knowledge of the endometrial microvascular network, accordingly to the modern physiologic results obtained through immunohistochemical studies.



3) The results of our **experimental research**, aiming to establish the intimate relationship between the anatomical and functional studies of uterine vasculature, are organized in three main steps:

- The chapter of **Materials and Methods** debates the choice of the experimental animal, based on a short review of the comparative anatomy of the uterus, and uterine physiology, throughout the animal scale. The selection of three fundamental techniques of anatomic research is made from the current variety available in the Laboratory of Experimental Anatomy of the Lisbon School of Medical Sciences.

- The **Results** of our personal research and observations of 25 human and 154 animal uteri, after dissection, and the techniques of arterial injection for the preparation of fluorescent corrosion casts, of vascular injection and clearing, and of arterial injection and preparation of corrosion casts for Scanning Electron Microscopy are organized in terms of human or animal macroscopic anatomy and microvascular network, followed by a summary of the comparative anatomy of human and rat uteri, which is essential to validate the resultant experimental observations of the rat endometrial microvasculature.

- The **experimental research** is entirely devoted to the uterine artery of the Wistar rat. The first step consists of the attempt to define macroscopic territories of vascularization, followed by microscopic observations for the definition of the angiomorphological pattern that is characteristic of each stage of the extreme variations to which the uterus is subject throughout life, from childhood to sexual maturity, throughout the hormonal cycle, in pregnancy, according to parity, and through ageing. We complete these observations with the experimental exposure of the Wistar rat uterus to pharmacologic preparations of hormones, currently available in clinical practice, and observations of the vascular uterine changes in Scanning Electron Microscopy.

The outcome results of our anatomical observations are followed by a **critical synthesis** of the results.

## ZUSAMMENFASSUNG

*Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beschreibung der arteriellen Versorgung der Gebärmutter. Die klassischen Konzepte der deskriptiven Anatomie werden mit modernen Techniken der anatomischen Forschung ergänzt.*

*Das Hauptziel der Forschungsarbeit ist es, physiologische und klinische Beziehungen in der Beschreibung der Angiomorphologie der Gebärmutter, mit den derzeit verfügbaren Techniken für angiomorphologische Forschung in der Abteilung für Anatomie an der Medizinischen Fakultät der Neuen Universität von Lissabon, darzustellen.*

*Als Leitlinien für unsere Forschung setzen wir die folgenden konkreten Ziele:*

- Die Definition der beschreibenden Parameter für das Standard-Muster der Gebärmuttergefäße basiert auf der modernen Nomina Anatomica, die sich nach der neuesten Verfassung der Internationalen Föderation der Vereinigungen von Anatomen richtet, die im Jahre 1994 in Lissabon unter dem Vorsitz von Professor J.A. ESPERANÇA PINA stattfand;*
- Einen Vergleich zwischen menschlicher Gebärmutter und der des experimentellen Tieres zu setzen, um die experimentellen Beobachtungen bei Tieren auf den speziellen Fall des Menschen zu übertragen;*
- Eine Korrelation zwischen der Physiologie und der anatomischen Beobachtungen von Gefäßen der Gebärmutter während des gesamten Lebens, von der Kindheit bis zur Menopause und in Bezug auf die hormonelle Einflüsse, denen die Gebärmutter ausgesetzt ist, zu errichten.*

*Die Dissertation ist im Wesentlichen in drei Kapiteln geteilt:*

*1) Die Einführung definiert den historischen Rahmen des Studiums der Anatomie des weiblichen Genitalien und die historische Entwicklung der klinischen Steuerung der gemeinsamen Krankheiten der Gebärmutter, die sich auf die ersten historischen Hinweise auf den Kaiserschnitt konzentriert (Wie die persische Legende von der Geburt des Helden ROSTAM, oder die der Geburt ASCLEPIUS, der griechische Gott der Medizin); Die ersten Darstellungen von Gefäßen der Gebärmutter (nach LEONARDO und VESALIUS) oder die ersten anatomischen Beschreibungen der Gebärmutter von portugiesischen Autoren (RODRIGO DE CASTRO, 1517 und AMATUS LUSITANUS, 1551).*

*Der theoretische Kontext fährt vor, mit Hinweis auf die neueste Entwicklung der klinischen und chirurgischen Steuerung der Fibrome der Gebärmutter, und einer besonderen Erwähnung der modernen Techniken der Embolisierung der Gebärmutterarterie, was einem Feld des Interesses der anatomischen Studien der arteriellen Vaskularisierung der Gebärmutter entspricht.*

*2) Das zweite Kapitel widmet sich der anatomischen Beschreibung der Angiologie des Uterus, stützt sich auf eine umfangreiche Überprüfung der verfügbaren medizinischen Literatur, illustriert die Gefäße der Gebärmutter durch eine Auswahl von unseren eigenen Beobachtungen. Die Beschreibung ist im Hinblick auf die Setzung eines Parallelismus zwischen der histologischen und angiologischen Schichtung und der funktionellen Hierarchie, unter Kontrolle der zyklischen hormonellen Schwankungen.*

*Jede Schicht der Uteruswand wird mit Fotografien der menschlichen Gebärmutter und Beschreibungen ihrer spezifischen Kreislauf-Netzwerks dargestellt: Die Serosa, das muskuläre Myometrium, und die Schleimhaut oder Endometrium. Diese klassische*

*Beschreibung, die auf den umfangreichen Angeboten der internationalen wissenschaftlichen Literatur basiert, erweitert unser Interesse für die Forschung einer detaillierten Kenntnis des mikrovaskulären endometrialen Netz, entsprechend den modernen physiologischen Ergebnisse, die durch die Immun-histo-chemischen Untersuchungen zustandekommen.*

*3) Die Ergebnisse der experimentellen Forschung, die darauf abzielt, die intime Beziehung zwischen den anatomischen und funktionellen Studien der Gefäßen der Gebärmutter aufzustellen, sind in drei Hauptbereichen organisiert:*

*-- Das Kapitel der Materialien und Methoden erörtert die Wahl des experimentellen Tieres, die auf die vergleichende Anatomie und Physiologie der Gebärmutter in der gesamten Tier-Skala aufgründet.*

*Die Auswahl der drei grundlegenden Techniken der anatomischen Forschung ist aus dem aktuellen Angebot des Laboratoriums für Experimentelle Anatomie der Lissaboner Fakultät für Medizinwissenschaften.*

*-- Die Ergebnisse unserer persönlichen Beobachtungen von 25 menschlichen und 154 tierischen Uteri, nach Präparation, und die Techniken der arteriellen Injektion für die fluoreszierenden Korrosionspräparate, der vaskulären Injektion und Auslösung und arteriellen Injektions- und Korrosionspräparate für Rasterelektronenmikroskopie sind in Form von menschlichen oder tierischen makroskopischen Anatomie und mikrovaskulärem Netzwerk organisiert, gefolgt von einer Zusammenfassung der vergleichenden Anatomie der Uteri von Mensch und Ratte, die unerlässlich ist, um die sich daraus ergebenden experimentellen Beobachtungen der endometrialen Mikrovaskulatur der Ratte zu validieren.*

*-- Die experimentelle Forschung ist ganz der Gebärmutterarterie der Wistar Ratte gewidmet. Der erste Schritt besteht aus dem Versuch, die makroskopischen Gebiete der Gefäßbildung zu definieren, gefolgt von mikroskopischen Beobachtungen für die Definition des angiomorphologischen Musters, das für jedes Stadium extremer Schwankungen, in denen sich die Gebärmutter während des gesamten Lebens befindet, von der Kindheit bis zum sexuellen Reife, im gesamten hormonellen Zyklus, in der Schwangerschaft, nach Parität und durch Alterung, charakteristisch ist.*

*Diese Beobachtungen werden mit der experimentellen Exposition der Gebärmutter der Wistar Ratten zu pharmakologischen Zubereitungen von Hormonen, die derzeit in der klinischen Praxis zur Verfügung stehen, und mit Beobachtungen der Veränderungen im Gebärmutter-Kreislauf am Rasterelektronenmikroskop ergänzt.*

*Wir ergänzen die Ergebnisse unserer anatomischen Beobachtungen mit einer kritischen Zusammenfassung der Ergebnisse.*



## Iconografia

Fig.	Capítulo / Legenda	Pg.
	<u>As Três Idades da Mulher</u> GUSTAV KLIMT, 1905	
	<u>As Três Mães</u> baixo-relevo (paleolítico, Dordogne)	
	<u>Figuras femininas cicládicas</u> Mármore, 4000-3000 a.C. The Ashmolean Museum, Oxford	10
	<b><u>I – O ÚTERO NA HISTÓRIA E NA PRÁTICA CLÍNICA</u></b>	
	<u>Deusa parturiente entronada</u> – ÇATAL HUYUK, (Anatólia, Neolítico)	12
	<b><u>1. Esboço Histórico dos Estudos do Útero</u></b>	
1	<u>MESKHENET</u> - cadeira de parto egípcia - protegida por duas manifestações de HÁTOR, a deusa de chifres de vaca que, segurando os cotovelos da futura Mãe, concedem pela sua presença um parto seguro e fácil. <i>In Vida e Sociedade nas Margens do Nilo</i> . Lisboa, Editorial Verbo, 2001	13
2	<u>Parto</u> – Baixo-relevo, Isola Dell'Sacra, Ostia, séc. I	15
3	Frontispício da edição veneziana da obra de Galeno, 1550. <i>Antiqua Medicine. Galen</i> [ <a href="http://www.healthsystem.virginia.edu/Internet/library/wdc-lib/historical/artifacts/antiqua/galen.cfm">http://www.healthsystem.virginia.edu/Internet/library/wdc-lib/historical/artifacts/antiqua/galen.cfm</a> ]	16
4	<u>Instrumentos de cirurgia e de ginecologia</u> , encontrados nas ruínas de Pompeia e expostos no museu de Nápoles. <i>In Grande Enciclopédia Médica</i> Verbo, Lisboa, 1974-1978	16
5	Pormenor dos <u>instrumentos de cirurgia e de ginecologia</u> , encontrados nas ruínas de Pompeia e expostos no museu de Nápoles. [ <a href="http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/antiqua/images/roman">http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/antiqua/images/roman</a> ]	17
6	<u>O nascimento de Esculápio</u> . BENEDETTI, Veneza, 1533 (Col. National Library of Medicine, Washington-AO32214) [ <a href="http://www.ihm.nlm.nih.gov/">http://www.ihm.nlm.nih.gov/</a> ]	18
7	<u>TROTULA</u> de Salerno [ <a href="http://www.btinternet.com/~arden/trotula.htm">http://www.btinternet.com/~arden/trotula.htm</a> ]	19
8	a) <u>HILDEGARDA</u> von Bingen - Iluminura de <i>Liber Scivias</i> mostrando Hildegarda a receber uma visão e ditando ao seu escriba e secretário monge, Godfrid ou Theodoric; b) <u>Alfabeto literae ignota</u> , usado por Hildegarda von Bingen para a nova <i>Língua Ignota</i> que inventou; c) <i>A gravidez, proveniente do espírito e da água</i> (Visões de Hildegarda von Bingen, 1165); [ <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/Hildegard_von_Bingen">http://commons.wikimedia.org/wiki/Hildegard_von_Bingen</a> ]	20
9	<u>Parto Islâmico</u>	21
10	MANSUR IBN ILYAS <u>Circulação arterial feminina</u> (ca. 1390)	21
11	Estojo de instrumentos cirúrgicos atribuído a Ambroise Paré [ <a href="http://ambroise.pare.free.fr">http://ambroise.pare.free.fr</a> ]	22
12	LEONARDO, 1508 <u>Aparelho genital feminino</u> , desenhado no verso do estudo sobre o cérebro humano, <i>Schloss Museum, Weimar</i>	23
13	<u>Hemissecção de corpos feminino e masculino, no acto da cópula</u> c.1493 RL19097v; K/P35r	23
14	<u>Secção de útero humano grávido</u> , com pormenores do cordão umbilical, da placenta e da circulação materno-fetal. (1510-1512) RL19102, K/P198r	23
15	VESALIUS <u>Anatomia do Aparelho Genital Feminino</u> . <i>De Humani Corporis Fabrica</i> , 1543	24
16	CHARLES d'ESTIENNE <u>A Matriz Aberta</u> , <i>De dissectione partium corporis humani libri tres</i> , 1545	25
17	J.BERENGARIO DA CARPI <u>Anatomia do Aparelho Genital Feminino</u> . (Benedictum Hectoris, Bononiae, 1521) Col.National Library of Medicine AO12281	25
18	(Benedictum Hectoris, Bononiae, 1523) Col.National Library of Medicine AO16401	25
19	JACOB RUEFF <u>Vascularização dos Órgãos Genitais Femininos</u> . (Sigismundi Feyerbendi, Francoforti ad Moenum, 1587	26
20	JACOB RUEFF <u>Anatomia dos Órgãos Genitais Femininos</u> , 1580	26
21	JACOB RUEFF <u>De partu et parturientium infantiumque cura omnifaria</u> , 1587 Col. National Library of Medicine, AO13192	26
22	JACOB RUEFF Instrumentos cirúrgicos e Frontispício: <i>De Conceptu et Generatione Hominis: de Matrice et eius Partibus, nec non de conditione infantis in utero, and gravidarum cura and officio: De partu et parturientium infantiumque cura omnifaria</i> . Petrus Fabricius for Sigismund Feyerabend, Frankfurt, 1587. [ <a href="http://clendening.kumc.edu/dc/rti/reproduction_physician_patient_1587_rueff1.jpg">http://clendening.kumc.edu/dc/rti/reproduction_physician_patient_1587_rueff1.jpg</a> ]	26
23	AMATUS LUSITANUS Frontispício da Edição das <i>Centúrias de Curas Mediciniais</i> , de Bordéus, 1620 e Retrato do autor, reproduzido da monografia do Prof. Maximiano de Lemos. (extraídas da Edição das <i>Centúrias de Curas Mediciniais</i> da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa)	27
24	<u>Cadeira de partos do Mosteiro de S. Bento da Vitória</u> , Portugal. Fotografia adquirida ao Museu de História da Medicina "Maximiano de Lemos", Faculdade de Medicina do Porto	29
25	J. GUIBELET <u>Anatomia do aparelho genital masculino</u> , Évreux, 1603. Col. National Library of Medicine, AO30221	30
26	J. GUIBELET <u>Anatomia do aparelho genital feminino</u> , Évreux, 1603. Col. National Library of Medicine, AO30222	30

28	<u>CASSERIUS e ADRIEN VAN DER SPIEGEL. De formatio foetu liber singularis</u> Pavia, 1626	31
29	R. De GRAAF <u>O Útero</u> Ex Officina Hackiana, Leyden 1672. Col. National Library of Medicine, AO30096	31
30	R. De GRAAF <u>Gravidez ectópica</u> Ex Officina Hackiana, Leyden, 1668. Col. National Library of Medicine, AO30196	31
31	<u>Frontispício da tradução francesa da Obra de von Haller</u> , Paris, 1774. acessível em <a href="http://www.gallica.fr">www.gallica.fr</a>	32
32	R.W. FELKIN (1879) <u>Cesariana praticada por curandeiros de Kamura, Uganda</u> [ <a href="http://hlc.nlm.nih.gov/M3W3/cesrian/image/uganda.gif">http://hlc.nlm.nih.gov/M3W3/cesrian/image/uganda.gif</a> ]	33
33	<u>Livro de Obstetrícia Chinês</u> . Grande Enciclopédia Médica. Verbo, Lisboa, 1974-1978	33
	<u>Vénus de Berenkat Ram – Paleolítico</u>	36
	<b>2. Aplicabilidade clínico-cirúrgica dos estudos do útero</b>	
34	Angiografias de subtracção digital do útero de doente portuguesa, antes e após embolização arterial de mioma uterino intramural dir. (Gentilmente cedidas por J. Martins Pisco e T. Bilhim)	47
35	Angiografias de subtracção digital da artéria uterina de doente portuguesa, antes e após embolização arterial de mioma uterino intramural esq. (Gentilmente cedidas por J. Martins Pisco e T. Bilhim)	53
	<u>Vénus de Lespugue</u> , paleolítico, cc. 25000 a.C., <u>Grutas de Riveaux, Haute Garonne</u>	58
	<b>II. ANGIOMORFOLOGIA UTERINA:</b>	
	<u>Vénus sonhadora</u> de Malta, cc.3000 a.C.	60
36	Útero humano de 27 anos de idade, observado após injeccção vascular de produto contrastado, disseccção e fixação em formaldeído	61
37	Rede vascular do útero humano de 53 anos, observada por secção transversal após injeccção arterial de <u>Micropaque®</u> , diafanização e observação sob transiluminação	65
38	<u>Estratificação histológica uterina</u> , observada em secção transversal do corpo do órgão. 1. Esquema extraído de TESTUT, <u>Anatomie Humaine</u> , Livre X – Appareil Uro-génital, 1911, pg.726; 2. Secção transversal de útero humano, fotografado após injeccção arterial de <u>Micropaque®</u> , com adição de corante vermelho pela artéria uterina esq. e de corante verde, pela veia uterina dir., disseccção e secção transversal.	69
39	<u>Estratificação vascular uterina</u> : A - <u>Representação esquemática da estratificação histológica e vascular do útero</u> ; B – <u>Estratificação vascular de útero humano</u> numa observação em lupa estereoscópica, após injeccção arterial de <u>Micropaque®</u> , secção transversal e diafanização (x10). [S- serosa; M- muscular; E- mucosa]	69
40	<u>Distribuição vascular uterina</u> , observada em corte transversal da margem hilar do corpo uterino humano de 80 anos, observado em lupa estereoscópica após injeccção arterial de <u>Micropaque®</u> , diafanização e transiluminação (x10).	70
41	<u>Estratificação vascular uterina humana</u> , observada em corte transversal de útero pós-menopausa, após injeccção arterial de <u>Micropaque®</u> , diafanização e observação em lupa estereoscópica (x 10)	71
42	<u>Vascularização da túnica serosa do útero de rato Wistar</u> observada em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeccção arterial de <u>Mercox®</u> e corrosão. (x75; barra - 100µm)	71
43	<u>Artéria uterina no paramétrio</u> , observada antes (43a) e após (43b) rebatimento do revestimento peritoneal	72
44	<u>Ligamentos largos uterinos humanos</u> (vista anterior)	73
45	<u>Ligamentos largos uterinos humanos</u> (vista posterior)	74
46	<u>Ligamentos largos uterinos humanos</u> (vista superior)	74
47	<u>Imagem de resumo dos trabalhos de Parsons e Keith, 1897</u> – <u>C.I.</u> - artéria Iliaca Comum; <u>E.I.</u> - Iliaca Externa; <u>I.I.</u> - Iliaca Interna; <u>A.D.</u> - Ramos anteriores; <u>Hyp.T.</u> - tronco Hipogástrico; <u>U.</u> - Artéria uterina; <u>SV</u> – vesical superior; <u>IV</u> – vesical inferior; <u>V</u> – Vaginal; <u>I.P.</u> – Pudenda; <u>P.D.</u> - ramos posteriores; <u>I.L.</u> – ílio-lombar; <u>L.S.</u> – sagrada lateral; <u>G.</u> – Glútea superior; <u>Sc.</u> - Glútea inferior (ciática); <u>Ob.</u> – Obturadora; <u>M.H.</u> – Hemorroidária média;	75
48	<u>Molde plástico da ramificação terminal da artéria aorta abdominal</u> ; obtido pela técnica de injeccção-corrosão-fluorescência após injeccção aórtica de <u>Perspex-Tensol®</u> com adição de pigmento amarelo fluorescente, laqueação selectiva dos principais ramos arteriais e corrosão em hidróxido de potássio	79
49	<u>Moldes plásticos da ramificação terminal da artéria ilíaca interna</u> obtidos pela técnica de injeccção-corrosão-fluorescência após injeccção aórtica de <u>Perspex-Tensol®</u> com adição de pigmento amarelo fluorescente, laqueação selectiva dos principais ramos arteriais e corrosão em hidróxido de potássio. (A artéria uterina encontra-se assinalada por seta vermelha)	80
50	<u>Esboço do aspecto característico da ramificação terminal da artéria ilíaca interna</u> e emergência da artéria uterina humana, tal como por nós observado em 36 dos 39 casos humanos.	81
51	<u>Aspecto da ramificação monopódica da artéria ilíaca interna e emergência colateral da artéria uterina humana</u> , tal como por nós observado em 2 dos 20 casos humanos analisados, por disseccção. 1. Aorta abdominal; 2. art. ilíaca comum; 3. art. ilíaca externa; 4. art. ilíaca interna; 5. ramos posteriores; 6. ílio-lombar; 7. obturadora; 8. umbilical; 9. uterina; 10. vesico-vaginal;	81

52	<u>Aspecto da distribuição terminal da artéria uterina humana</u> , em vista anterior, após rebatimento e dissecação da lâmina parietal do peritoneu.	82
53	<u>Artéria uterina, artéria ovárica e arco infra-ovárico</u> . J. De BROCKAERT, 1892	83
54	<u>Variação das disposições dos ramos terminais da artéria uterina</u> . S. DAVIDSOHN, 1893	83
55	<u>Trabalhos de Dubreuil-Chambardel (1925) classificando as variações do nível da anastomose arterial utero-ovárica</u> : [artéria ovárica (O); artéria uterina (U)]	84
56	<u>Divisão da artéria uterina em ramos terminais</u> ( <i>U</i> – artéria uterina; <i>M</i> – artéria marginal; <i>CV</i> – artéria cervico-vaginal - DUBREUIL-CHAMBARDEL, 1925)	85
57	<u>Túnica muscular do útero humano</u> , observada à lupa estereoscópica, por corte transversal, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ® e diafanização [1. <i>Neomiométrio</i> ; 2. <i>Paleomiométrio</i> ; 3. <i>Arquiomométrio</i> ]	87
58	<u>Camada muscular média do útero</u> , extraído de TESTUT. <i>Anatomie Humaine</i> – Livre X – <i>Appareil uro-génital</i> . 1. Tuba uterina esquerda; 2. tuba uterina direita; 3. fundo uterino; 4. camada muscular superficial; 5. fascículos plexiformes da camada muscular média; 6. intervalos circulares ou elípticos ocupados pelos seios venosos uterinos.	88
59	<u>Região cervical do útero humano</u> , observada em secção transversal após injeção vascular e dissecação da vagina	91
60	<u>Artérias arqueadas uterinas humanas e seus ramos de divisão</u> , observados à lupa estereoscópica, em corte transversal de corpo uterino, após injeção vascular de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e transiluminação	93
61	<u>Rede vascular (artérias arqueada, radiárias e espiraladas) no miométrio do corpo uterino humano de 55 anos</u> , observado à lupa estereoscópica, após injeção vascular de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e transiluminação com 45° de inclinação (x30).	96
62	<u>Artéria radiária de útero humano de 61 anos</u> observada em lupa estereoscópica, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais e diafanização (x30).	97
63	<u>Artéria radiária de útero humano de 63 anos</u> observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de <i>Mercorx</i> ® e corrosão (x15 – barra = 1mm).	97
64	<u>Artéria radiária e artérias espiraladas de útero humano de 20 anos</u> , observadas à lupa estereoscópica (x10), após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e transiluminação com 45° e inclinação.	97
65	<u>Características impressões transversais anelares deixadas em vasos miometriais</u> , observadas após injeção arterial de <i>Mercorx</i> ®, corrosão incompleta, e observação microscopia electrónica de varrimento. (x350 – barra = 50µm).	98
66	<u>Fibras musculares lisas dispostas em torno de veia miometrial humana de 27 anos</u> , obtidas por injeção arterial de <i>Mercorx</i> ®; <u>corrosão incompleta</u> em hidróxido de potássio e observada em microscopia electrónica de varrimento (500x; barra - 50µm).	98
67; 68	<u>Comunicações artériovenosas no miométrio humano de 61 anos</u> , observadas em lupa estereoscópica após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e transiluminação. [NB- nestes dois casos, o preenchimento venoso é incompleto, por comparação com o preenchimento arteriolar, simulando-se assim a técnica de "duplo-contraste" radiológico, o que ainda melhor demonstra a riqueza de comunicações entre a parede das arteríolas e das veias miometriais.]	99
69	<u>Comunicação artériovenosa de útero humano de 63 anos</u> , observada em microscopia electrónica de varrimento após injeção arterial de <i>Mercorx</i> ® e corrosão (x200 – barra = 100µm).	100
70	<u>Relação artériovenosa da zona de junção miométrio-endometrial de útero humano de 61 anos</u> , observada em microscopia electrónica de varrimento após injeção arterial de <i>Mercorx</i> ® e corrosão (x15 – barra = 1mm).	100
71	<u>Relações artériovenosas a nível do corpo uterino humano de 61 anos</u> observadas em microscopia electrónica de varrimento após injeção arterial de <i>Mercorx</i> ® e corrosão (x35 – barra = 500 µm).	100
72; 73	<u>Característica disposição dos ramos terminais das artérias radiárias humanas</u> , em « <i>estrutura de chapéu-de-chuva</i> », tal como observados a nível da zona de transição miometrio-endometrial do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x30)	101
74	<u>Vascularização arterial e venosa do útero humano</u> , (a) segundo representação esquemática de L. Testut (7ªEd.); e (b) por observação de órgão humano transiluminado, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ® com adição de corante verde pelas artérias do lado Direito e de corante azul pelas veias do lado Esquerdo, e diafanização	102
75	<u>Veias miometriais de rato <i>Wistar</i></u> , observadas após administração de progesterona, injeção arterial de <i>Mercorx</i> ®, corrosão orgânica em hidróxido de potássio e observação em microscopia electrónica de varrimento. (x15 – barra: 1 mm).	104
76	<u>Disposição característica dos ramos de artéria radiária a nível miometrial</u> , em torno de um foco	111



	miomatoso incipiente a nível sub-seroso do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x30)	
77	<u>Rede vascular de mioma subseroso do corpo de útero humano de 55 anos</u> , observado à lupa estereoscópica, após injeção vascular de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e transiluminação com 45° de inclinação (x30).	111
78	<u>Túnica mucosa do útero humano de 27 anos</u> , observada a fresco, por secção longitudinal do órgão, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ® (imagem da esquerda) e após diafanização (imagem da direita)	113
79	<u>Artéria arqueada, originando artérias radiárias e ramos de origem das artérias endometriais</u> , observados à lupa estereoscópica, em corte transversal do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e transiluminação com 30° de inclinação (x10)	115
80	<u>Artéria radiária e ramos de origem das artérias endometriais</u> , observados à lupa estereoscópica, em corte transversal do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e transiluminação com 30° de inclinação (x10)	115
81	<u>Artéria radiária interna de útero humano</u> , observada em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão completa do parênquima (x15 – barra = 1mm).	116
82	<u>Artéria radiária interna humana</u> , representação esquemática da ramificação arterial	116
83	<u>Artérias espiraladas humanas</u> , observadas em secção transversal da parede do corpo uterino, após injeção vascular de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação	117
84	<u>Arteriolas espiraladas da camada funcional do miométrio humano</u> , observadas em microscopia electrónica de varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão. (x15 – barra = 1mm)	117
85	<u>Brusca transição para zonas menos densamente vascularizadas</u> , tal como caracteristicamente observada a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação com 45° de inclinação. (x30)	118
86	<u>Aspecto característico da vascularização endometrial, exibindo brusca transição para zonas mais paucivasculares</u> , tal como caracteristicamente observado a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x40)	118
87	<u>Artérias espiraladas na camada basal do endométrio, originadas dos ramos terminais das artérias radiárias</u> , observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação com 45° de inclinação. (x10)	119
88	<u>Artérias e arteriolas espiraladas na camada funcional do endométrio</u> , observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação transversal. (x20)	120
89	<u>Artérias espiraladas da camada funcional do endométrio</u> , observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e observação em lupa estereoscópica sob transiluminação com inclinação de 45°. (x40)	120
90	<u>Artérias espiraladas do endométrio</u> , observadas a nível do corpo uterino humano, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ®, corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento. (x75; barra – 100 µm)	120
91	<u>Vasos espiralados do endométrio humano</u> , observados a nível do corpo uterino, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais e diafanização. (x30)	121
92	<u>Vasos espiralados do endométrio humano</u> , observados a nível do corpo uterino, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais e diafanização. (x30)	121
93	<u>Vasos espiralados humanos</u> , observados a nível subseroso no miométrio do corpo uterino, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais e diafanização. (x10)	122
94	<u>Vasos espiralados humanos originando ramos colaterais</u> , observados em lupa estereoscópica a nível do endométrio do corpo uterino, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, secções transversais, diafanização e transiluminação transversal. (x40)	122
95	<u>Vasos espiralados da camada basal de endométrio humano de 27 anos</u> , observados em microscopia electrónica de varrimento, a nível do corpo uterino, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão. (x15; barra – 1mm)	123
96	<u>Rede capilar do camada funcional de endométrio humano de 27 anos</u> , observada em microscopia electrónica de varrimento, a nível do corpo uterino, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão. (x75; barra – 100µm)	123
97	97a- <u>Representação esquemática dos principais elementos vasculares e histológicos do endométrio</u>	124

	<u>humano</u> , (adaptada de P KAMINA, 1974); 97b- <u>Vascularização do endométrio humano</u> , observado em microscopia electrónica de varrimento (100x – barra = 100µ), após injeção vascular de <i>Mercox</i> ® e semicorrosão do tecido, para demonstrar a relação entre as <u>glândulas</u> endometriais (assinaladas a amarelo), as ansas capilares (a vermelho) e as veias endometriais (a azul).	
98	<u>Comunicações artério-venosas</u> , observadas na camada basal do endométrio humano, em fase menstrual, por meio de lupa estereoscópica em secção transversal do corpo do útero, após injeção intra-arterial de <i>Micropaque</i> ®, diafanização e transiluminação com 45° de inclinação.	126
99	<u>Varição cíclica do endométrio, consoante os níveis de hormonas esteróides</u> . (Extraído de S. SILBERNAGL, F. LANG, <i>Color Atlas of Pathophysiology</i> , Thieme, New York, 2000)	129
100	<u>Alternativas do endométrio, perante influência da progesterona</u> (extraído de HN JABBOUR <i>et al</i> , 2005) <a href="http://edrv.endojournals.org/cgi/content/full/27/1/17/F1">http://edrv.endojournals.org/cgi/content/full/27/1/17/F1</a>	131
101	<u>Mecanismos da angiogénese a nível endometrial</u> ( <i>Elongação; Intussuscepção; Formação de gomos</i> ) – E.P.C. – células precursoras endoteliais circulantes; (1) – elongação; (2) – intussuscepção; (3) – formação de gomos. - Adaptado de RJ TORRY <i>et al</i> (1992) e de CA GARGETT & PA ROGERS, 2001, citado por AO ROBBS, 2007 -	143
102	<u>Pericito intramural de capilar retiniano de rato adulto</u> , observado em microscopia electrónica de transmissão, por L.N. FERRAZ DE OLIVEIRA (1968) (x 12900)	150
	<u>Venus</u> de Willendorf, Áustria – paleolítico	174
	<b>3. <u>TRABALHO EXPERIMENTAL</u></b> <b>31- <u>Materiais e Técnicas de Estudo</u></b>	
	<u>Figura feminina núbia em terracota</u> , cc.1700 a.C. – Museu Núbio de Aswan, Egipto	176
104	<u>Útero de <i>Canis familiaris</i></u> , estudado pela técnica de injeção, dissecação e diafanização	177
105	<u>Estudo comparativo entre o útero humano e o dos outros mamíferos:</u> 1. esquema da morfologia do útero humano; 2. esquema da morfologia geral dos órgãos genitais dos mamíferos (adaptado de <i>Oklahoma State University College of Veterinary Medicine</i> , 2000 <a href="http://handlin.cvm.okstate.edu/histology/fr/HiFRp13.htm">http://handlin.cvm.okstate.edu/histology/fr/HiFRp13.htm</a> )	178
106	<u>Morfologia do útero de rato Wistar:</u> 1. Esquema da morfologia dos órgãos genitais femininos do rato; 2. Molde vascular diafanizado, obtido por imersão em soluto de <i>Spalteholtz</i> , após injeção vascular de <i>Micropaque</i> ®. 3. Molde vascular obtido pela técnica de injeção-corrosão-fluorescência, após injeção de <i>Perspex Tensol</i> ® com adição de corante vermelho, por via arterial e de corante azul, por via venosa	181
107	<u>Anatomia dos órgãos genitais femininos de <i>Cavea porcellus</i>:</u> 1. Útero de cobaia observado <i>in situ</i> , por laparotomia após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®; 2. Vascularização dos órgãos genitais femininos de cobaia, observados sob transiluminação, após injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®; dissecação e diafanização	182
108	<u>Aparelho genital feminino de coelho:</u> 1. esquema morfológico; 2. Observação <i>in situ</i> após injeção vascular e laparotomia. 3. Órgãos genitais femininos de coelho preparados por diafanização e observados por transiluminação	183
109	<u>Morfologia dos órgãos genitais femininos de <i>Felis catus</i>:</u> 1. esquema morfológico; 2.e 3. Espécimes de histerectomia total de <i>Felis catus</i> (gentilmente cedidas para estudo pela veterinária Helga Pereira, nossa aluna em 2007) 4. Molde vascular de corno uterino de <i>Felis catus</i> , estudada pela técnica de injeção-corrosão após injeção de <i>Perspex-tensol</i> ® 5. Observação do colo uterino do espécime nº2, em lupa estereoscópica, após diafanização.	184
110	<u>Morfologia dos órgãos genitais femininos de <i>Canis familiaris</i>:</u> 1. Representação esquemática; 2. Órgãos genitais femininos <i>in DUNN TJ</i> <a href="http://www.thepetcenter.com/sur/sp18.jpg">http://www.thepetcenter.com/sur/sp18.jpg</a> 3. Especimen obtido por injeção arterial de <i>Micropaque</i> ®, dissecação e diafanização	185
111	<u>Morfologia dos órgãos genitais femininos de suíno:</u> 1. Representação esquemática; 2. Especimen de histerectomia total <i>in STEEL J, ROBIN M, SKINNER P. 1998 Calnet</i>	186
112	<u>Morfologia dos órgãos genitais femininos de bovino:</u> 1. Representação esquemática; 2. Órgãos genitais femininos <i>in SENGHER PL. Pathways to Pregnancy and Parturition.. 1997. Fig. 2-2; P.11</i> 3. Radiograma com contraste dos órgãos genitais de bovino. <i>in SENGHER PL. Pathways to Pregnancy and Parturition.. 1997. Fig. 2-4; P.13 Current Conceptions Inc. ISBN 0-9657648-0-X AUBURN UNIVERSITY Animal &amp; Dairy Sciences Bovine Reproductive Tract Anatomy ANSC 362</i> <a href="http://www.sciencedirect.ag.auburn.edu/~fbartol/anatbov3.html">http://www.sciencedirect.ag.auburn.edu/~fbartol/anatbov3.html</a>	187

113	<u>Morfologia dos órgãos genitais femininos de ovino e de caprino:</u> 1. Representação esquemática dos órgãos genitais de ovelha; 2. Molde vascular uterino de cabra, preparado por diafanização in CACETI T. Lab.28. <i>Female Reproductive System. Mammals.</i> <a href="http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab28/IMAGES/CLEARED%20UTERINE%20ARTERIES%20LOW.JPG">http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab28/IMAGES/CLEARED%20UTERINE%20ARTERIES%20LOW.JPG</a>	187
114	<u>Morfologia dos órgãos genitais femininos de equino</u> 1. Representação esquemática; 2. Aparelho genital feminino equino <a href="http://www.uoguelph.ca/~rfoster/repropath/flaspics.htm">http://www.uoguelph.ca/~rfoster/repropath/flaspics.htm</a>	188
115	<u>Angiomorfologia da fêmea de <i>Rattus</i>:</u> 1-Molde de corrosão-fluorescência de rato <i>Wistar</i> após injeção arterial de <i>Perspex Tensol®</i> com adição de corante vermelho e injeção venosa de <i>Perspex Tensol®</i> com adição de corante azul. 2- Representação esquemática da angiomorfologia abdominal de rato <i>Wistar</i> : F – Fígado; E – Estômago; B - Baço; RE – Rim Esquerdo; RD – Rim direito; VC – Veia cava inferior; A – Aorta abdominal; UD – corno uterino direito; UE – corno uterino esquerdo 3- Vasos abdominais observados por laparotomia, injeção vascular, e ressecção dos órgãos.	189
116	Fig.116.1 – <u>Útero de rato <i>Wistar</i> observado após injeção arterial de <i>Mercorx®</i> e dissecação</u> Fig. 116.2 – <u>Útero de rato <i>Wistar</i> observado após injeção vascular de <i>Perspex®</i> com adição de corante vermelho por via arterial e de corante azul por via venosa; corrosão e observação sob luz de Wood</u> Fig. 116.3 – <u>Útero de rato <i>Wistar</i> observado após injeção arterial de <i>Micropaque®</i>, dissecação, diafanização e observação sob transluminação</u>	190
117	<u>Útero de roedor observado à lupa estereoscópica após injeção arterial de <i>Micropaque®</i> com adição de corante verde, diafanização e transluminação (10x)</u>	192
118	<u>Molde vascular do corno uterino de rato <i>Wistar</i>, obtido após injeção vascular de <i>MERCORX®</i> e corrosão com hidróxido de potássio, para observação em Microscopia Electrónica de Varrimento</u>	194
	<i>Deusa de fertilidade</i> , terracota, com grão de cereal embutido no dorso – Neoleolítico, ÇATAL HUYUK, Anatólia	196
	<b>3.2. Resultados; 321-Vascularização uterina do animal de experiência</b>	
119	Fig.119a – <u>Rede vascular do útero de rato <i>Wistar</i>, preparado pela técnica de diafanização, após injeção arterial de <i>Micropaque®</i> e transluminação.</u> Fig.119b – Ramos da artéria uterina humana, segundo esquema proposto por J.A. Esperança Pina (2007). Fig.119c – Rede arterial do útero humano, observada por transluminação após injeção arterial de <i>Micropaque®</i> , secção longitudinal e diafanização	197
120	Fig.120a – <u>Estratificação vascular do útero de rato <i>Wistar</i>, observado no Microscópio Electrónico de Varrimento com pequena ampliação (15x)</u> Fig.120b – <u>Estratificação vascular do útero humano</u> (adaptado de BUTTRAM Jr. e REITER).	198
121	<u>Rede vascular da túnica serosa do útero de rato <i>Wistar</i>, observada no microscópio electrónico de varrimento (100x; barra - 100µm)</u>	199
122	<u>Distribuição vascular do terço médio do corno uterino Dir. de rato <i>Wistar</i>, observado em corte transversal , após injeção arterial de <i>Mercorx®</i>, corrosão, secção transversal e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (15x - barra : 1mm)</u>	199
123	<u>Rede capilar do folheto visceral da serosa do corno uterino Dir. de rato <i>Wistar</i>, após injeção arterial de <i>Mercorx®</i>, corrosão, secção transversal e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (350x – barra: 50µm)</u>	199
124	<u>Rede vascular da túnica muscular do útero de rato <i>Wistar</i>, observada em Microscopia Electrónica de Varrimento (100x)</u>	200
125	<u>Vasos do miométrio de rato <i>Wistar</i>, com características estrias transversais deixadas pelos anéis musculares, observados em Microscopia Electrónica de Varrimento (x750)</u>	200
126	<u>Ramos de distribuição dos vasos do miométrio de rato <i>Wistar</i>, observados em Microscopia Electrónica de Varrimento (x75)</u>	201
127	<u>Rede vascular endometrial, observada em Microscopia Electrónica de Varrimento (x150)</u>	202
128	Fig.128a – <u>Veias (azul), Artérias (vermelho) e Glândulas (amarelo) do Endométrio</u> (adaptado de P. KAMINA, 1974) Fig.128b – <u>Ansas capilares do estrato funcional da túnica mucosa, desenhadas em torno das marcas deixadas pela corrosão das glândulas (assinaladas por setas amarelas), observadas em Microscopia Electrónica de Varrimento (150x)</u>	203
129	<u>Endométrio de rato <i>Wistar</i>, observado por Microscopia Electrónica de Varrimento (150x), após injeção vascular de <i>Mercorx®</i> e corrosão incompleta do tecido, para demonstrar a relação entre as glândulas endometriais (assinaladas a amarelo) e as ansas capilares (150 x; barra – 100 µm)</u>	203
130	<u>Colectores venosos miometriais do rato <i>Wistar</i> nulípara, com características dilatações ampulares,</u>	204

	observados em Microscopia Electrónica de Varrimento (75x).	
131	<u>Veias do útero</u> de rato <i>Wistar</i> , submetido a administração do composto de <i>Etinilestradiol-Gestodeno</i> com características dilatações ampulares, observados em Microscopia Electrónica de Varrimento (50x).	204
	<b>3.2.2. Estudo comparativo</b>	
132	<u>Origem, localização e relações da artéria uterina</u> A- <u>Molde de injeção-corrosão-fluorescência da porção terminal aorta abdominal humana</u> , obtida por injeção intra-aórtica de <i>Perspex-Tensol 70®</i> com adição de corante amarelo fluorescente e corrosão em Hidróxido de potássio; B - <u>Figura de resumo dos trabalhos de Parsons e Keith, 1897 – C.I.- artéria Ilíaca Comum; E.I.- Ilíaca Externa; I.I.- Ilíaca Interna; A.D.- Ramos anteriores; Hyp.T.- tronco Hipogástrico; P.D.- ramos posteriores; U.- Artéria uterina ; C – Molde de injeção-corrosão-fluorescência de corpo inteiro de fêmea de rato Wistar</u> , obtida por injeção intra-ventricular Esq. de <i>Perspex-Tensol 70®</i> com adição de corante vermelho fluorescente e intra-auricular Dir. com adição de corante verde, e corrosão em Hidróxido de potássio	205
133	<u>Estratificação e ramificação arterial</u> A- <u>Estratificação vascular de útero humano de 56 anos de idade</u> , observado após transiluminação de secção longitudinal preparada por injeção arterial de <i>Micropaque®</i> e diafanização (x5) B- <u>Representação esquemática da estratificação histológica e vascular do útero (adaptada de ~Butram &amp;Reiter, 1981) ; C – Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento de molde vascular de útero de rato Wistar</u> , obtida pela técnica de injeção/corrosão e observada com baixa ampliação (x15; barra – 1mm)	206
134	<u>Características da microvascularização endometrial</u> A – <u>Vascularização do endométrio humano</u> observado à lupa estereoscópica (x15), em secção transversal do corpo uterino, preparada por injeção arterial de <i>Micropaque®</i> e transiluminação com inclinação de 45°. B - <u>Representação esquemática dos principais elementos vasculares e histológicos do endométrio</u> , (adaptada de P KAMINA, 1974 – G – glândulas; V- veias; A - artérias); C - <u>Endométrio de rato Wistar</u> , observado por Microscopia electrónica de varrimento (150x), após injeção vascular de <i>Mercox ®</i> e <u>semicorrosão</u> do tecido, para demonstrar a relação entre as <u>glândulas</u> endometriais (assinaladas a amarelo) e as ansas capilares(a vermelho) e as veias endometriais (a azul) – barra-100µm..	206
	<b>3.2.3. Estudo experimental</b>	
135	<u>Útero de rato Wistar nulípara</u> , observado por transiluminação, após injeção de <i>Micropaque®</i> com adição de corante azul por via venosa e de corante vermelho por via arterial, e diafanização.	208
136	<u>Corno uterino de rato Wistar nulípara</u> , observado à lupa estereoscópica por transiluminação, após injeção de <i>Micropaque®</i> com adição de corante azul por via venosa, de corante vermelho por via arterial e diafanização. (x30)	208
137	<u>Vascularização arterial e venosa do corpo uterino de rato Wistar nulípara</u> , observado à lupa estereoscópica por transiluminação, após injeção de <i>Micropaque®</i> com adição de corante azul por via venosa, de corante vermelho por via arterial e diafanização. (x30)	208
138	<u>Útero de rato Wistar nulípara</u> , observado sob luz de Wood, após injeção de <i>Perspex-Tensol®</i> com adição de corante azul, por via venosa e de corante vermelho por via arterial, e corrosão.	209
139	<u>Útero de rato Wistar nulípara</u> , observado sob luz de Wood, após injeção de <i>Perspex-Tensol®</i> com adição de corante azul, por via venosa e de corante vermelho por via arterial, e corrosão.	209
140	<u>Vascularização arterial do corno uterino de rato Wistar nulípara</u> , observada à lupa estereoscópica sob luz de Wood, após injeção de <i>Perspex-Tensol®</i> com adição de corante vermelho por via arterial, e corrosão. (x50)	210
141	<u>Vascularização venosa do corno uterino de rato Wistar nulípara</u> , observada à lupa estereoscópica sob luz de Wood, após injeção de <i>Perspex-Tensol®</i> com adição de corante azul por via venosa, e corrosão. (x50)	210
142	<u>Aspectos do procedimento técnico de injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas para injeção arterial de Micropaque®, com adição de três corantes diferentes pelas artérias uterinas e ováricas direita e esquerda, para dissecação, diafanização e transiluminação</u>	211
143	<u>Segmentação vascular do útero de rato Wistar observado após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas para injeção intravascular de Micropaque®, com adição de corantes azul pelas artérias uterinas, amarelo pela artéria ovárica direita e vermelho pela artéria ovárica esquerda, diafanização e transiluminação</u>	212
144	<u>Segmentação vascular do útero de rato Wistar observado após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas para injeção intravascular de Micropaque®, com adição de corantes azul pelas artérias uterinas, amarelo pela artéria ovárica direita e vermelho pela artéria ovárica</u>	212

	esquerda, diafanização e transiluminação	
145	<u>Pormenor da vascularização do terço médio do corno uterino Dir. do mesmo rato <i>Wistar</i> (v.Fig.75), observado à lupa após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas para injeção intravascular de <i>Micropaque</i>®, com adição de corante azul e vermelho, diafanização e transiluminação</u>	212
146	<u>Vascularização do corpo do útero de rato <i>Wistar</i>, observado à lupa após injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas para injeção intravascular de <i>Micropaque</i>®, com adição de corantes diferentes, diafanização e transiluminação com inclinação de 45°</u>	212
147	<u>Vascularização do terço médio do corno uterino Dir. de rato <i>Wistar</i>, observado à lupa após o procedimento de injeção vascular com clampagem selectiva das artérias ováricas para injeção intravascular de <i>Micropaque</i>®, com adição de três corantes diferentes, diafanização e transiluminação com inclinação de 45°</u>	212
148	<u>Rede vascular do corno uterino de rato <i>Wistar</i> com 20 dias de idade, observado em Microscópio Electrónico de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® e corrosão (100x; barra - 100µm)</u>	214
149	<u>Útero de jovem fêmea de rato <i>Wistar</i> com 18 dias de idade, ainda lactente, observado à lupa, após injeção arterial de <i>Micropaque</i>® e diafanização (5x)</u>	214
150	<u>Ansas capilares do endométrio infantil de rato <i>Wistar</i>, observado por Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® e corrosão (350x; barra – 50 µm)</u>	215
151	<u>Rede vascular do útero de adolescente <i>Wistar</i> nulípara, com 3 meses de idade, observado à lupa, após injeção arterial de <i>Micropaque</i>® e diafanização (1x, imagem da esquerda) (3x, imagem da direita)</u>	216
152	<u>Rede vascular e ansas capilares do endométrio de rato <i>Wistar</i> adolescente, observada em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® e corrosão (75x, imagem da Esq.; 200x, imagem da Dir.)</u>	216
153	<u>Ovário de rato <i>Wistar</i>, observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (15x)</u>	217
154	<u>Ovário de rato <i>Wistar</i>, em fase folicular, observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (35x; barra - 500µm)</u>	217
155	<u>Comunicação arteríolo-venosa no miométrio de rato <i>Wistar</i>, observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (350x; barra - 50µm)</u>	218
156	<u>Marcas deixadas pelos núcleos de pericitos sobre a parede dos vasos da camada basal do endométrio (assinaladas por setas amarelas), observados em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (750x; barra – 10 µm)</u>	220
157	<u>Marcas vasculares da segunda etapa do processo de angiogénese:</u> <b>a-</b> marcas de núcleos de pericitos (assinaladas por setas amarelas); <b>b-</b> <u>gomos de proliferação endotelial</u> através das aberturas resultantes da rotura da membrana dos vasos endometriais (assinaladas a $\boxtimes$ vermelho), demonstradas por Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® (500x; barra – 50 µm);	220
158	<u>Marcas vasculares da terceira etapa do processo de angiogénese: formação de túneis e alongamento dos gomos de angiogénese, por observação em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (15x)</u>	221
159	<u>Marcas vasculares da terceira. etapa do processo de angiogénese: formação de túneis e alongamento dos gomos de angiogénese, por observação em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (200x)</u>	221
160	<u>Aspecto da rede capilar endometrial em fase final da angiogénese, com organização e remodelação dos vasos, observada em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (350x)</u>	221
161	<u>Aspecto da rede vascular miometrial em fase final da angiogénese, demonstrando a riqueza de entrelaçamento entre as primeiras ramificações da artéria uterina e os colectores venosos, por observação em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® (75x)</u>	222
162 163	<u>Aspecto da rede vascular da túnica basal do endométrio em fase final de angiogénese, mostrando a riqueza anastomótica entre as artérias espiraladas e os diversos outros vasos dessa camada endometrial, por observação em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i>® e corrosão incompleta do tecido glandular (200x; barra – 100 µm).</u>	222
164	<u>Corno uterino de rato <i>Wistar</i> em fase inicial (7 dias) de gravidez, demonstrando dois focos de nidificação embrionária (assinalados por setas vermelhas), observado após injeção vascular de <i>Micropaque</i>®, diafanização e fotografia à lupa estereoscópica, sob transiluminação. (x10)</u>	223
165	<u>Pormenor do corno uterino de rato <i>Wistar</i> em fase inicial (8 dias) de gravidez, demonstrando um embrião nidificado (assinalado a vermelho), observado após injeção vascular de <i>Micropaque</i>®,</u>	223



	diafanização e fotografia à lupa, sob transiluminação. (30x).	
166	<u>Rede capilar de um foco de nidificação embrionária</u> , observado após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® numa fêmea de rato <i>Wistar</i> no 7º dia de gravidez, após <u>corrosão incompleta</u> do tecido orgânico e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (35x; barra - 500µm)	224
167	<u>Rede capilar de um foco de nidificação embrionária</u> , observado após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® numa fêmea de rato <i>Wistar</i> no 8º dia de gravidez, após <u>corrosão incompleta</u> do tecido orgânico e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (35x; barra-500µm)	224
168	<u>Rede vascular do corno uterino de rato <i>Wistar</i> primigesta adolescente</u> , evidenciando <u>foco de nidificação</u> , observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (15x)	225
169	<u>Rede vascular do corno uterino de rato <i>Wistar</i> primigesta adolescente</u> , evidenciando <u>foco de nidificação</u> , com um dia de evolução, observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção intra-arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (15x; barra – 1mm)	225
170	<u>Rede capilar endometrial de rato <i>Wistar</i> bípara-trigesta em torno de foco de nidificação embrionária com 4 dias de evolução</u> , observada em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção intra-arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (50x; barra - 500µm)	226
171	<u>Rede capilar do endométrio de múltipara de rato <i>Wistar</i>, com 3 anos de idade</u> , após injeção arterial de <i>Mercox</i> ®, corrosão, metalização e observação microscópica (150x; barra - 100µm)	227
172	<u>Rede vascular uterina de rato <i>Wistar</i> múltipara com 30 meses de idade</u> , após injeção arterial de <i>Mercox</i> ®, corrosão, metalização e observação microscópica (150x)	228
173	<u>Retículo capilar da camada basal do endométrio de rato <i>Wistar</i> múltipara de 2 anos, em torno de foco de vacuidade vascular, provavelmente correspondente a fibromioma</u> , observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (100x; barra - 100µm)	228
	<b>3.3.3 – Administração experimental de compostos hormonais:</b>	
174	<u>Aspectos metodológicos da administração <i>per os</i> de compostos hormonais ao rato <i>Wistar</i>:</u> <b>a)</b> Sonda utilizada para administração de solutos <b>b)</b> Procedimento	231
175	Aspecto macroscópico do útero de rato <i>Wistar</i> nulípara, observado <i>in situ</i> , por laparotomia, após administração de <i>Estradiol</i>	231
176	<u>Estudo comparativo da rede arterial uterina de nulíparas de rato <i>Wistar</i>, com 3 meses de idade, preparados por diafanização, antes (A) e após (B) administração oral de <i>Estradiol</i>® durante dois dias</u>	232
177	<u>Rede arterial do terço distal do corno uterino de nulípara de rato <i>Wistar</i>, com 3 meses de idade, preparado por diafanização, após administração oral de <i>Estradiol</i>® durante dois dias, observado em lupa estereoscópica, sob transiluminação com inclinação de 45°. (x30)</u>	232
178	<u>Rede vascular de ovário de rato <i>Wistar</i> em fase folicular fisiológica</u> , observado em microscopia electrónica de varrimento, após acasalamento durante 1 dia, injeção intra-arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (15x; barra – 1mm)	233
179	<u>Rede vascular do ovário de rato <i>Wistar</i> em fase folicular iatrogénica</u> , observado em microscopia electrónica de varrimento, após administração <i>per os</i> de 1µg/kg de <i>Estradiol</i> , injeção intra-arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (15x; barra – 1 mm)	233
180	<u>Rede vascular da porção periférica de corno uterino de rato <i>Wistar</i> em fase proliferativa iatrogénica</u> , após 2 dias de administração de <i>Estradiol per os</i> , mostrando riqueza em <u>ansas capilares e tortuosidade vascular</u> , observado em microscopia electrónica de varrimento, após injeção intra-arterial de <i>Mercox</i> ® e <u>corrosão incompleta</u> do parênquima (200x; barra - 100µm)	234
181	<u>Rede vascular do corno uterino de rato <i>Wistar</i> em fase proliferativa iatrogénica</u> , após 2 dias de administração de <i>Estradiol I.M.</i> , demonstrando riqueza em <u>ansas capilares e vasos espiralados</u> , observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção intra-arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (75x; barra - 100µm)	234
182	<u>Relação artério-venosa miometrial de rato <i>Wistar</i> em fase proliferativa iatrogénica</u> , após 2 dias de administração de <i>Estradiol I.M.</i> , observada em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção intra-arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (100x; barra - 100 µm)	234
183	<u>Pormenor da vascularização do miométrio de rato <i>Wistar</i> em fase proliferativa iatrogénica</u> , mostrando característica porosidade do endotélio venoso e <u>irregularidade endotelial</u> capilar, observado em Microscopia Electrónica de Varrimento, após injeção arterial de <i>Mercox</i> ® e corrosão do parênquima (500x; barra – 50 µm)	234
184	<u>Útero de rato <i>Wistar</i> após administração oral de <i>Etinilestradiol</i>+<i>Gestodeno</i></u> , observado após injeção arterial de <i>Mercox</i> ®, dissecação e imersão em hidróxido de potássio	235
185	<u>Microvascularização do ovário dir. de rato <i>Wistar</i>, , após administração oral de <i>Etinilestradiol</i>+</u>	236

	<u>Gestodeno</u> , durante 1 dia; injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (15x; barra – 1mm)	
186	Folículos ováricos esq. de rato <u>Wistar</u> , após administração oral de <u>Etinilestradiol+Gestodeno</u> , durante 1 dia, injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , <u>corrosão incompleta</u> e observação em microscopia electrónica de varrimento (50x; barra – 500µm)	236
187	Folículos ováricos de rato <u>Wistar</u> , após administração oral de <u>Etinilestradiol+Gestodeno</u> , durante <u>5 dias</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (50x; barra – 500µm)	236
188	Rede vascular do corno uterino Esq. de rato <u>Wistar</u> , observada em Microscopia Electrónica de Varrimento, após administração oral de <u>Etinilestradiol+Gestodeno</u> durante <u>1 dia</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> e corrosão. (15x; barra – 1 mm)	237
189	Rede vascular miometrial de rato <u>Wistar</u> , observada em Microscopia Electrónica de Varrimento após administração oral de <u>Etinilestradiol+Gestodeno</u> durante <u>1 dia</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> e corrosão e (50x; barra - 500µm)	237
190	<u>Anastomoses intervenosas na túnica basal do endométrio de rato Wistar</u> , por observação em Microscopia Electrónica de Varrimento, após administração oral de <u>Etinilestradiol+Gestodeno</u> durante <u>5 dias</u> ; injeção arterial de <u>Mercorx®</u> e corrosão (150x; barra - 100 µm)	238
191	<u>Anastomose transversal intervenosa no miométrio de rato Wistar</u> , após administração oral de <u>Etinilestradiol+Gestodeno</u> , durante <u>5 dias</u> ; injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (150x; barra - 100 µm)	238
192	<u>Útero de rato Wistar</u> , observado após administração oral de <u>progesterona</u> , dissecação e imersão em Formaldeído.	239
193	Folículos ováricos de rato <u>Wistar</u> , após administração oral de <u>progesterona</u> , durante <u>5 dias</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em microscopia electrónica de varrimento (15x; barra – 1mm)	240
194	Folículos ováricos de rato <u>Wistar</u> , após administração oral de <u>progesterona</u> , durante <u>2 dias</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (50x; barra – 500µm)	240
195	Rede vascular uterina de rato <u>Wistar</u> , após administração oral de <u>progesterona</u> , durante <u>2 dias</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (15x; barra – 1 mm)	240
196	Rede vascular de corno uterino de rato <u>Wistar</u> , após administração oral de <u>progesterona</u> , durante <u>5 dias</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em Microscopia Electrónica de Varrimento (15x; barra – 1 mm)	241
197	Rede vascular do corno uterino de rato <u>Wistar</u> , após administração oral de <u>progesterona</u> , durante <u>5 dias</u> , injeção arterial de <u>Mercorx®</u> , corrosão e observação em microscopia Electrónica de Varrimento (100x; barra – 100 µm)	241
	<u>Sheela-Na-Gig</u> – Deusa celta de protecção da fertilidade cc. 850 a.C.	242
	<u>Dama de Ibiza</u> argila, séc. IV a.C. Museu Arqueológico Nacional, Madrid	274